

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. Julia Mayerle**

**DER EFFEKT VON NEU-P11 AUF DIE SYMPTOME
VON PATIENTEN MIT
DIARRHOE-PRÄDOMINANTEM REIZDARMSYNDROM**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von
MAREIKE JACOB
aus Krefeld
im Jahr 2017**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Storr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Ochsenkühn
Prof. Dr. Sibylle Koletzko
Priv. Doz. Dr. Michael S. Kasperek
Prof. Dr. Alexander Baethmann

Mitbetreuung durch
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2017

Eidesstattliche Versicherung

Jacob, Mareike

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Der Effekt von Neu-P11 auf die Symptome
von Patienten mit
Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Kempen, 11.06.2017

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

PD Dr. Martin Storr möchte ich für seine professionelle Begleitung dieser Studie danken. Durch seine kompetente fachliche Unterstützung einerseits und die kollegiale Zusammenarbeit andererseits wurde die Studie in eine angenehme Atmosphäre integriert. Bedanken möchte ich mich für seine ständige Verfügbarkeit, seine konstruktiven Ratschläge und seine intensive und zuverlässige Betreuung.

Philipp Veicht danke ich für die schöne und ertragreiche Zusammenarbeit. Darüber hinaus möchte ich sein Engagement auf dem Weg zur Zulassung der Studie sowie seine stetige Hilfsbereitschaft dankend anerkennen.

Herrn Michael Lauseker danke ich für seine fachkundige Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung der Studie. Durch seine Hilfe und Betreuung wurde die Analyse der Ergebnisse deutlich erleichtert.

Bei Frau Johanna Schessner möchte ich mich für das zuverlässige und kompetente Monitoring der Studie und ihre produktiven Empfehlungen danken.

Allen Mitarbeitern der Station F8 des Klinikums Großhadern möchte ich für die freundliche Zusammenarbeit sowie die Rücksichtnahme und Bereitstellung der Arbeitsräume danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinen Eltern; an dieser Stelle möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht, mich während des gesamten Studiums fortwährend unterstützt und mir zu jedem Zeitpunkt bedingungslos und liebevoll zur Seite gestanden haben.

Zuletzt danke ich meinen Freunden für ihre Hilfsbereitschaft, ihr aufrichtiges Interesse an meiner Dissertation und ihre ständige Ermutigung.

Der Effekt von Neu P-11 auf die Symptome von Patienten mit Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom

1. Einleitung.....	8
1.1 Definition	8
1.2 Epidemiologie	8
1.3 Ätiologie/Pathogenese	9
1.4 Klinik und Subtypen	16
1.5 Diagnostik	18
1.6 Auswirkungen auf den Patienten	20
1.7 Bisherige Therapie	21
2. Melatonin- und Serotoninstoffwechsel.....	25
2.1 Melatonin	25
2.1.1 Melatoninstoffwechsel bei RDS	35
2.2 Serotonin	37
2.2.1 Serotoninstoffwechsel bei D-RDS	43
2.3 Bisherige Studien zu Serotonin in der RDS-Therapie	45
2.4 Bisherige Studien zu Melatonin in der RDS-Therapie	47
3. Vorstellung des Wirkstoffs	49
3.1 Entwicklung	49
3.2 Struktur und pharmakologische Eigenschaften	49
3.3 Metabolismus	50
3.4 Rezeptoren und Wirkung	51
3.5 Bisherige Studien zu Neu-P11	52
3.6 Präklinische Studien bei Reizdarmsyndrompatienten	54
3.7 Mögliche Nebenwirkungen.....	55
4. Fragestellung und Zielsetzung der Studie	56
5. Material und Methodik	58
5.1 Studienziel	58
5.2 Studienhypothesen	58
5.2.1 Nullhypothese	58

5.2.2 Alternativhypothese	58
5.3 Studiendesign	58
5.4 Studienablauf	59
5.5 Fragebögen.....	62
5.5.1 Irritable Bowel Syndrome Visual Analogue Scale.....	62
5.5.2 Birmingham IBS Symptom Questionnaire	62
5.5.3 IBS Quality of Life	62
5.5.4 Pittsburgh Sleep Quality Index	62
5.6 Adverse Events	63
5.7 Patientenkollektiv	64
5.8 Prüfmedikation.....	64
5.8.1 Auswahl der Dosis	64
5.9 Randomisierung & Entblindung	64
5.10 Zielparameter	65
5.10.1 Primärer Parameter	65
5.10.2 Sekundäre Parameter.....	65
5.11 Statistische Auswertung	66
5.11.1 Last Observation Carried Forward.....	66
5.11.2 Demographische Daten	67
5.11.3 Primärer Zielparameter	67
5.11.4 Sekundäre Zielparameter	67
5.11.4.1 Krankheitsbezogene Lebensqualität	67
5.11.4.2 Schlafqualität	68
5.11.5 Sicherheit des Wirkstoffs	69
5.12 Monitoring	69
5.13 Ethik und Good Clinical Practice	69
5.14 Finanzierung und Versicherung	70
6. Ergebnisse.....	71
6.1 Charakterisierung der Studienpopulationen.....	71
6.1.1 Neu-P11 Population	71
6.1.2 Placebo Population	72
6.2 PP Analyse	72
6.2.1 Primärer Zielparameter	72
6.2.2 Krankheitsbezogene Lebensqualität	75
6.2.3 Schlafqualität	79

6.3 ITT Analyse	83
6.3.1 Primärer Zielparameter	83
6.3.2 Krankheitsbezogene Lebensqualität	85
6.3.3 Schlafqualität	88
6.4 Sicherheit des Wirkstoffs	92
6.5 Adverse Events	92
6.6. Drop-Outs	93
7. Diskussion	94
7.1 Methodenkritik.....	94
7.1.1 Studienpopulation	94
7.1.2 Confounder	95
7.1.3 Studienzeitraum	97
7.1.4 Studiendesign.....	98
7.1.5 LOCF Methode	99
7.1.6 Kontrollgruppe.....	101
7.2 Schlafqualität	103
7.3 Krankheitsbezogene Lebensqualität	105
7.4 Sicherheit des Wirkstoffs	106
7.5 Ausblick	107
8. Zusammenfassung	108
9. Abkürzungsverzeichnis	110
10. Abbildungsverzeichnis.....	111
11. Tabellenverzeichnis	112
12. Anhang	113
14. Literaturverzeichnis	124

1. Einleitung

1.1 Definition

Der Begriff Reizdarmsyndrom (RDS, engl.: irritable bowel Syndrome, IBS) bezeichnet eine von 20 funktionellen Darmerkrankungen. Charakteristisch sind verschiedene chronische oder rezidivierende abdominelle Symptome, denen kein strukturelles, metabolisches oder infektiöses Korrelat zugrunde liegt. Manifestationsort der Erkrankung kann der gesamte Gastrointestinaltrakt sein.

1.2 Epidemiologie

Die Heterogenität des Krankheitsbildes und das individuell unterschiedliche Bedürfnis, therapeutische Betreuung in Anspruch zu nehmen, erschweren es, konkrete Zahlen für Prävalenz und Inzidenz anzugeben.

Studiendaten ergeben, dass in der westlichen Welt ca. 8 – 23 % der Bevölkerung vom Reizdarmsyndrom oder anderen funktionellen gastrointestinalen Störungen betroffen sind, wobei der Frauenanteil etwa 60 – 70 % beträgt.¹

Trotz dieser weitläufigen Schätzungen deuten die meisten Studien auf eine Prävalenz der Erkrankung von etwa 10 % hin.² Neben Zeit und Region der Datenerhebung wird diese vor allem von den zugrunde liegenden Diagnosekriterien beeinflusst: In einer Studie zu Prävalenz und Symptommuster der Erkrankung wurden von allen der durch die früheren Manning Kriterien als RDS-Patienten identifizierten Personen noch 73% durch die Rome I - und nur 62 % durch die Rome II Kriterien als betroffen definiert.³

Die Angaben zum Altersdurchschnitt der Betroffenen variieren sehr stark zwischen den verschiedenen Studien.⁴

Für die Inzidenz ergeben sich aus Studien Häufigkeiten von etwa 196 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr, mit steigender Tendenz bei Frauen sowie in höherem Alter.⁵

Wie in Abschnitt 1.4 näher beschrieben, kann das Reizdarmsyndrom in drei Subtypen (Diarrhoe-prädominant, Obstipations-prädominant und alternierend) gegliedert werden,

die aktuellen Daten erlauben jedoch bisher keine zufriedenstellende Unterscheidung von Inzidenz und Prävalenz für die verschiedenen Subgruppen.⁶

Einen wichtigen Confounder bei der Erfassung epidemiologischer Größen stellen die sogenannten IBS non-patients dar: Dieser Begriff bezeichnet von typischen Reizdarmsyndrombeschwerden betroffene Individuen, die sich trotz ihrer Symptome nicht in ärztlicher Behandlung befinden. Durch Erfassungen der gastrointestinalen Symptome in der Gesamtbevölkerung anhand standardisierter Fragebögen wird der Anteil dieser „Patienten“ auf 14-22% geschätzt und beträgt mehr als die Hälfte der Reizdarmsyndrompatienten insgesamt.^{7,8}

Auch in Asien und Afrika präsentiert sich das Reizdarmsyndrom als häufiges gastroenterologisches Krankheitsbild.^{9,10} Es zeigt sich außerdem, dass sich die Geschlechterverteilung in Indien, Sri Lanka und Palästina umgekehrt verhält und Männer hier häufiger betroffen sind als Frauen.¹¹ Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass unterschiedliche Rollenverteilungen und kulturelle Unterschiede zur Prävalenz des Reizdarmsyndroms beitragen.

1.3 Ätiologie/Pathogenese

Bislang sind nicht alle pathophysiologischen Prozesse des Reizdarmsyndroms vollständig aufgeklärt; zudem sind funktionelle Beschwerden und Erkrankungen oft multikausal bedingt, sodass eine einheitliche Erklärung zur Ätiologie weder ausreichend noch angebracht erscheint.

Dennoch ergibt sich aus verschiedenen Forschungs- und Studienergebnissen ein biopsychosozialer Ansatz, der zunächst von Engel et al.¹² beschrieben wurde. In dieser Theorie ist eine Störung der Interaktion zwischen zentralem und enterischem Nervensystem (Gehirn-Darm-Gehirn-Achse¹³) im Zusammenspiel mit psychosozialen Faktoren zur Erklärung des Krankheitsbildes heranzuziehen (s. Abb. 1).

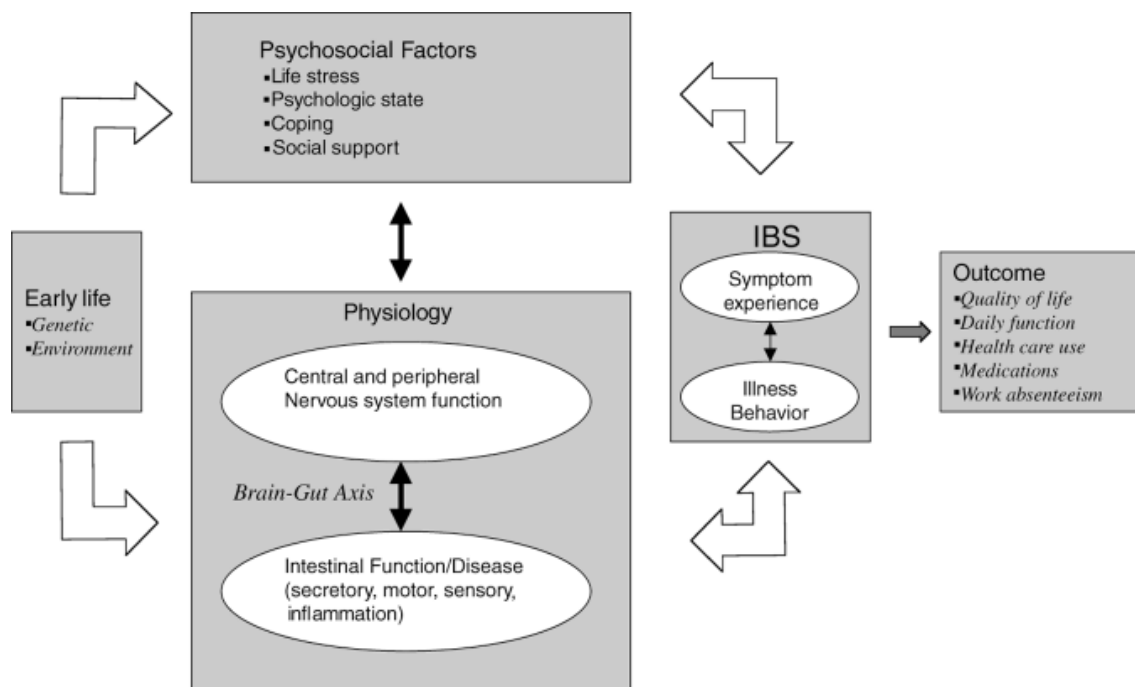


Abbildung 1: Biopsychosoziales Modell zur Ätiologie des Reizdarmsyndroms, aus Drossman et al.¹⁴

Der Begriff „Hirn-Darm-Achse“ beschreibt die Verbindung, über die Gehirn und Rückenmark mit dem gastrointestinalen System interagieren. Diese bidirektionale Kommunikation wird durch neuroendokrine und neuroimmunologische Faktoren ermöglicht und von psychosozialen Umständen moduliert, sodass Gefühle, Gedanken sowie exogene Einflüsse zu einer Freisetzung von Neurotransmittern führen können, die ihrerseits sensorische, motorische, endokrine, inflammatorische und immunologische Funktionen hervorrufen bzw. beeinträchtigen.¹⁵

Eine Reihe von Studien wurde durchgeführt, um den Einfluss etwaiger autonomer Dysregulationen auf funktionelle Darmerkrankungen zu eruieren.¹⁶ Aus diesen ergeben sich mehrere Anhaltspunkte, die auf eine Beteiligung von Sympathikus und Parasympathikus an der Ätiologie des RDS hinweisen. In tierexperimentellen Versuchen konnte gezeigt werden, dass eine chirurgische Entfernung coeliacaler oder mesenterischer Ganglien zu einer umfassenden Veränderung der gastrointestinalen Funktion führt.¹⁷ Erkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems einhergehen, wie z.B. Morbus Parkinson oder degenerative

Neuropathien, sind zudem sehr häufig mit Dysfunktionen der gastrointestinalen Motilität verbunden.¹⁸ Zuletzt konnten Aggarwal et. al¹⁹ zeigen, dass die prädominanten Symptome beim Reizdarmsyndrom mit verschiedenen Anomalien des autonomen Nervensystems korrelieren.

Verglichen mit Gesunden weisen Reizdarmsyndrompatienten neben der veränderten Motilität auch eine viszerale Hypersensitivität auf. Hinsichtlich der Motilität zeigt sich in Stresssituationen bei diesen Individuen eine gesteigerte segmentale Aktivität und Kontraktionsabfolge im Intestinum. Die Hypersensitivität wird messbar, wenn man die Toleranzgrenzen für bestimmte Stimuli vergleicht: Bei Reizdarmsyndrompatienten ist die Reizschwelle für eine Ballondehnung des Rektums niedriger als bei gesunden Probanden.²⁰ Diese gesteigerte Schmerzwahrnehmung scheint durch Anomalien auf verschiedenen Ebenen bedingt zu sein: Manche Autoren beschreiben einen im Vergleich zu Gesunden erhöhten Anteil serotoninhaltiger enterochromaffiner Zellen in der Mucosa v.a. bei Diarrhoe-prädominantem RDS, wodurch eine gesteigerte Serotonin-Freisetzung zu einer verstärkten Stimulation von Afferenzen des enterischen Nervensystems führt²¹. Zudem scheint die Nähe von Mastzellen zu sensorischen Neuronen des enterischen Nervensystems mit Häufigkeit und Stärke abdomineller Beschwerden zu korrelieren, da die Distanz dieser Zellen zu den Axonen intestinaler Neurone bei RDS-Patienten vermindert ist und sich die lymphatischen Zellen in Form von „Clustern“ um die neuronalen Strukturen anordnen.^{22, 23} Darüber hinaus zeigen Patienten eine veränderte Schmerzverarbeitung auf kortikaler Ebene: Bei diesen konnte im Rahmen PET-gestützter Studien eine erhöhte vaskuläre Perfusion entsprechender Hirnregionen nachgewiesen werden: Als Reaktion auf eine Noxe werden bei Reizdarmsyndrompatienten nicht - wie physiologischerweise zu erwarten wäre - die inhibitorischen deszendierenden Bahnen zur Opiat-vermittelten Schmerzhemmung aktiviert, stattdessen entsteht durch eine Aktivierung des präfrontalen Kortex eine sensorische Hypervigilanz.²⁴

Häufig treten die Reizdarmsyndrombeschwerden verstärkt postprandial auf, was einen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme nahelegt. Simren et al.²⁵ beschreiben eine erniedrigte Toleranzgrenze für intestinales Unwohlsein, Schmerzen und Darmgase nach duodener Lipidinfusion. Zudem ergibt sich nach diesem Verfahren auch eine Steigerung der Sensitivität im Kolon sowie eine Vergrößerung der subjektiv als

schmerzhaft empfundenen abdominellen Bereiche („viscerosomatic referral pattern“).²⁶ Physiologischerweise führt die Nahrungsaufnahme zu einer Steigerung der myoelektrischen und motorischen Aktivität im Kolon, dem sogenannten gastrokolischen Reflex. Dessen gastrale Phase wird primär über die durch Mechanorezeptoren detektierte Dehnung der Magenwand ausgelöst, während an der intestinalen Phase vor allem Chemorezeptoren, die durch bestimmte Nahrungsmittel stimuliert werden, beteiligt sind.²⁷ Die soeben zitierten Studien suggerieren, dass die postprandialen Symptome von Reizdarmsyndrompatienten teilweise durch eine nahrungsabhängige Verstärkung der sensorischen Komponente des gastrokolischen Reflexes bedingt sind.

Die im GIT lokalisierten sog. interstitiellen Zellen von Cajal (ICC) fungieren als Schrittmacher der gastrointestinalen Motilität.²⁸ Durch spontane Depolarisationen, die ab einem bestimmten Schwellenwert Aktionspotenziale und dadurch Kontraktionen der intestinalen glatten Muskulatur auslösen, sind diese an der Entstehung sogenannter „slow waves“ im Dünndarm sowie an entsprechenden Kontraktionen im Kolon beteiligt.²⁹ Bei Reizdarmsyndrompatienten können abnorme Muster dieser slow waves nachgewiesen werden, vor allem bei der Diarrhoe-prädominanten Form sind tachyarrhythmische Kontraktionen mit unregelmäßiger Entstehung von Aktionspotenzialen möglich.³⁰ Unter high-amplitude-propagating contractions (HAPC) versteht man besonders intensive Kontraktionen im Kolon, die mit einer schmerzhaften abdominellen Spastik und plötzlichem Defäkationsdrang assoziiert sind. An deren Entstehung sind ebenfalls unter anderem im Plexus myentericus (Auerbach'scher Plexus) lokalisierte Cajal-Zellen beteiligt. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die Frequenz solcher HAPCs als auch die Anzahl dieser Cajal-Zellen beim Diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndrom erhöht, während bei Obstipations-prädominanter Klinik entsprechende Zellen und Kontraktionsmuster vermindert sind.³¹ Der sog. myoelektrische Motorkomplex (MMC = migratory motor complex) besteht aus periodischen Kontraktionen des GIT in der interdigestiven Phase. Untersuchungen ergeben, dass die Intervalle zwischen den einzelnen Kontraktionen des MMC bei D-RDS verkürzt sind (während es sich bei C-RDS umgekehrt verhält), was ebenfalls auf eine Vermehrung der als Schrittmacher fungierenden Cajal-Zellen zurückgeführt werden kann.³²

Auf die Bedeutung von Serotonin für die Pathogenese der Erkrankung wird in Abschnitt

2.2. näher eingegangen. Auch in diesem Kontext scheinen die ICC involviert zu sein, die auf ihrer Oberfläche 5-HT_{2B}-Rezeptoren exprimieren. Über Aktivierung der Proteinkinase Cy führt die Bindung von Serotonin zu einer Proliferation der Cajal-Zellen und verstärkt dadurch deren – ohnehin durch ihre beim D-RDS erhöhte Anzahl gesteigerte – Aktivität.³³

Neben dem Zusammenhang mit Serotonin ist für die Cajal-Zellen auch eine Interaktion mit dem Vasoaktiven Intestinalen Peptid (VIP) und dem Tachykinin Neuropeptid Y beschrieben. Tachykinine können an Neurokinin-1-Rezeptoren auf der Membran der ICC binden und greifen dadurch inhibitorisch in die Regulation der gastrointestinalen Motilität ein. Bei Reizdarmsyndrompatienten mit Diarrhoe sind die Plasmaspiegel von Neuropeptid Y stark vermindert, was in einer reduzierten Hemmung der Kontraktionen im GIT resultiert.³⁴ Die Konzentrationen des postprandial motilitätsstimulierenden Peptidhormons Cholezystokinin (CCK) hingegen sind bei Reizdarmsyndrompatienten im Vergleich zu Gesunden erhöht, eine Studie von Patterson et al.³⁵ konnte entsprechende CCK-Rezeptoren auf der Oberfläche von Cajal-Zellen identifizieren. Zudem scheinen die ICC auch an der bereits beschriebenen viszerale Hypersensitivität der Patienten beteiligt zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass purinerge Rezeptoren mit deren Entstehung assoziiert sind; da diese Rezeptoren auf der Membran von Cajal-Zellen des Intestinums von Meerschweinchen exprimiert werden, liegt ein Zusammenhang zwischen dieser Zellgruppe und der gesteigerten Schmerzwahrnehmung beim Reizdarmsyndrom nahe.³⁶

Prospektive Untersuchungen ergeben, dass Symptome des Reizdarmsyndroms auch nach gastrointestinalen Erkrankungen wie akuter Gastroenteritis oder ulzerierender Colitis persistieren können.^{37, 38} Auch lässt sich durch quantitative histologische und immunhistochemische Verfahren in vielen Fällen eine Vermehrung von Lymphozyten in der Mucosa von Reizdarmsyndrompatienten feststellen.³⁹ Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass entzündliche Vorgänge in der Mucosa die Entstehung des Reizdarmsyndroms begünstigen können.

Ein weiterer ätiologischer Ansatzpunkt ist die mögliche veränderte intestinale Mikroflora bei Reizdarmsyndrompatienten. In einer Studie von Mann et al.⁴⁰ konnte bei 34,5% der RDS Patienten eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms (SIBO =

small intestine bacterial overgrowth) festgestellt werden, die vor allem mit der Diarrhoe-prädominanten Form assoziiert war. Die Vermehrung intestinaler Bakterien kann dabei sowohl zu einer gesteigerten Fermentierung der Nahrungsbestandteile mit einhergehender Gasbildung und folglichem Meteorismus als auch zu einer Aktivierung immunologischer Prozesse innerhalb der Mucosa führen.⁴¹

Im biopsychosozialen Modell wird die Gehirn-Darm-Achse neben organischen Faktoren auch von psychosozialen Einflüssen moduliert. Einen wichtigen Anhaltspunkt für die Bedeutung psychischer Einflüsse liefert die Tatsache, dass die Prävalenz des Reizdarmsyndroms z.B. unterhalb einer bestimmten Einkommensgrenze und nach Scheidung steigt.⁴²

Zudem fällt auf, dass das Reizdarmsyndrom oft familiär gehäuft auftritt. Familienstudien belegen, dass abdominelle Schmerzen oder andere gastrointestinale Beschwerden in der medizinischen Vorgeschichte erstgradiger Verwandter im Sinne einer genetischen Prädisposition signifikant mit Reizdarmsyndrombeschwerden assoziiert sind.⁴³

Kinder, deren Eltern selbst am Reizdarmsyndrom leiden, konsultieren deutlich häufiger einen Arzt als Kinder gesunder Eltern und tendieren öfter sowohl zu gastrointestinalen als auch zu nicht-gastrointestinalen Beschwerden.^{44, 45} Dieses Krankheitsverhalten (sog. „chronic illness behaviour“⁴⁶) zeigt sich häufig beim Reizdarmsyndrom und anderen chronischen Erkrankungen und umfasst z.B. Aggravation banaler Symptome und hochfrequente Arztbesuche.

Neben diesem möglicherweise eher durch die Erkrankung bedingten Habitus ist das Reizdarmsyndrom oft mit spezifischen Persönlichkeitsmerkmalen assoziiert. Konditionen wie Neurotizismus, Extrovertiertheit und Hypochondrie korrelieren eng mit dem Krankheitsverhalten sowie dem berichteten Schweregrad der Symptome.⁴⁷

Oft sind jedoch nicht nur Charaktereigenschaften, sondern auch psychische Komorbiditäten mit dem Reizdarmsyndrom vergesellschaftet. Die häufigsten Krankheitsbilder stellen in diesem Kontext Angststörungen, Depressionen, Somatisierungsstörungen und Phobien dar.⁴⁸ Die Tendenz zu somatoformen Symptomen liefert auch einen Anhaltspunkt, um das häufige Auftreten nicht-intestinaler Beschwerden von Reizdarmsyndrompatienten, wie muskuloskelettaler

Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen oder urogenitaler Symptome zu erklären.⁴⁹

Es zeigt sich insgesamt, dass psychiatrische Morbidität eine höhere Prävalenz unter RDS Patienten als unter Gesunden hat und zudem, dass psychiatrische Patienten öfter vom Reizdarmsyndrom betroffen sind.⁵⁰ Eine multivariate Analyse zur Evaluation psychosozialer Faktoren beim Reizdarmsyndrom unter Patienten, IBS non-patients und Gesunden von Drossman et al.⁵¹ ergab, dass RDS Patienten häufiger abnormale Persönlichkeitsmuster und weniger positive Lebensereignisse aufweisen. IBS non-patients hingegen verfügen über bessere Coping-Strategien und bewerten die Krankheit als weniger lebensbeeinträchtigend.

Unter Coping-Strategie versteht man die Fähigkeit eines Individuums, entscheidende und als belastend empfundene Lebensereignisse zu bewältigen. Viele Reizdarmsyndrompatienten zeigen kontraproduktive Strategien und neigen dazu, nicht nur entsprechende Situationen, sondern auch Krankheitssymptome zu „katastrophisieren“. ⁵² Das Konzept des sogenannten „Catastrophizing“ ist u. a. mit verstärkter intestinaler Schmerzwahrnehmung, emotionaler Belastung und einer erlernten Hilflosigkeit – bezüglich der eigenen Fähigkeiten und z. B. der Erkrankung – assoziiert.⁵³ Diese kognitiven Eigenschaften sind mit einem schlechteren Outcome verbunden und führen ihrerseits wiederum zu einer größeren Besorgnis der Patienten und einem gesteigerten Leidensdruck, wodurch die Patienten schnell in eine Art Circulus vitiosus geraten können.⁵⁴

Allgemein geben sowohl RDS Patienten als auch IBS non-Patients höhere Distress Level, also einen subjektiv stärker empfundenen Leidensdruck, an als Gesunde, wie eine Studie von Österberg et al.⁵⁵ demonstriert, wobei sich eine Tendenz zur Aggravation des Distress durch weibliche Patienten ergibt.

Zusammenfassend resultiert folgende Herausforderung für den Therapeuten: Neben verschiedensten physiologischen Einflüssen ist bei Reizdarmsyndrompatienten die detaillierte psychiatrische und soziale Anamnese zu erheben. Zwar verursachen psychosoziale Faktoren die Erkrankung nicht direkt, beeinflussen aber den Schweregrad der Symptome und das Krankheitserleben maßgeblich.

1.4 Klinik und Subtypen

Die klinische Präsentation des Reizdarmsyndroms kann aufgrund der multifaktoriellen Genese sehr variabel ausgeprägt sein. Hauptmerkmal der Erkrankung sind jedoch abdominelle Schmerzen bzw. Beschwerden, die mit einer Veränderung des Stuhlverhaltens einhergehen und häufig nach der Defäkation gemildert werden.⁵⁶

In einem 12-wöchigen Beobachtungszeitraum ergaben sich als die am häufigsten beklagten Symptome Schmerzen/Unwohlsein (33% der Tage), Völlegefühl (28%) und veränderte Stuhlform bzw. veränderte Stuhlpassage (18%).⁵⁷ Dabei ist die Schmerzkomponente beim Reizdarmsyndrom oft ungenau lokalisiert und variiert bezüglich Intensität und Charakter.⁵⁸ Die Rome III Kriterien veranschaulichen das typische klinische Bild des Reizdarmsyndrompatienten:

Rome III Kriterien für das Reizdarmsyndrom
Die Symptome müssen innerhalb der letzten 3 Monate bestanden haben und mindestens 6 Monate vor Diagnosestellung begonnen haben. Symptome: Sich wiederholende Bauchschmerzen oder Unwohlsein* an mindestens 3 Tagen im Monat in den letzten 3 Monaten in Zusammenhang mit einem oder mehreren der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none">- Besserung der Beschwerden nach der Defäkation- Beginn der Symptome begleitet von einer Veränderung der Stuhlfrequenz- Beginn der Symptome begleitet von einer Veränderung von Art und Form des Stuhls
*Unwohlsein ist definiert als unwohles Gefühl im Bauch, das nicht als Schmerz erlebt wird

Tabelle 1: Rome III Kriterien für das Reizdarmsyndrom

Weitere bei Reizdarmsyndrompatienten häufige intestinale Beschwerden umfassen Meteorismus, Übelkeit bis hin zum Erbrechen, Dysphagie und ein schnelles Sättigungsgefühl.⁵⁹

Es hat sich in der Klinik etabliert, Reizdarmsyndrompatienten nach ihrer Hauptbeschwerde bzw. ihrem Stuhlverhalten in verschiedene Subtypen zu klassifizieren: Demzufolge kann das Reizdarmsyndrom Diarrhoe-prädominant, Obstipations-prädominant oder alternierend ausgeprägt sein. Beobachtet man Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum, ist es möglich, dass diese aufgrund der variablen Klinik der Erkrankung nicht dauerhaft einer Subgruppe zugeordnet werden können.⁶⁰

Neben den bisher genannten Symptomen leiden Patienten häufig auch an extraintestinalen Beschwerden. In diesem Zusammenhang wird oft über Kopf- oder Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden, urogenitale Dysfunktionen wie Dysurie und sexuelle Funktionsstörungen oder Antriebslosigkeit berichtet.⁶¹ Wie allerdings in Abschnitt 1.3 bereits erwähnt, ist das Reizdarmsyndrom in vielen Fällen mit psychiatrischen Komorbiditäten vergesellschaftet.⁶² Durch diese Koexistenz verschiedener Diagnosen bleibt unklar, zu welchem Grad die nicht-intestinalen Symptome mit dem Reizdarmsyndrom zusammenhängen bzw. inwiefern diese auch durch andere Faktoren bedingt sind.

Eine weitere bedeutende Problematik stellt bei vielen Reizdarmsyndrompatienten die Schlafqualität dar. Whorwell et al.⁶³ zeigten, dass 30% der Betroffenen über Schlafstörungen klagen und 74% eine permanente Tagesmüdigkeit verspüren. Um etwaige Schlafabnormitäten zu erfassen, wurde 1999 in einer amerikanischen Studie die subjektive und objektive Schlafqualität von Patienten erhoben und mit gesunden Probanden verglichen. Zur Auswertung der subjektiven Komponente wurde der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) verwendet. Um objektivierbare Parameter zu erheben, fand die Untersuchung in einem Schlaflabor unter polysomnographischer Überwachung statt. Da der PSQI auch dieser Arbeit zugrunde liegt, wird er im Kapitel 5 genauer vorgestellt. Hier erzielten Reizdarmsyndrompatienten höhere Werte im PSQI, die einer subjektiv schlechteren Schlafqualität entsprechen, wobei insbesondere eine längere Einschlafzeit, eine weniger zufriedenstellende Schlafeffizienz und vermehrte Tagesmüdigkeit angegeben wurden. Allerdings konnte keine signifikante Abweichung bei der Polysomnographie im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Auch die objektiven Parameter Schlafragmentierung (Anzahl des Erwachens) und prozentualer Anteil des Slow-wave-Sleeps ergaben keine relevanten Unterschiede. Bezüglich des Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlafes konnte in der zitierten Studie ebenfalls keine Diskrepanz zwischen Patienten und Gesunden erhoben werden, andere Untersuchungen ergaben allerdings einen erhöhten Anteil an REM-Schlaf bei Reizdarmsyndrompatienten.⁶⁴ Eine Studie zum Zusammenhang zwischen dem Reizdarmsyndrom und Schlafqualität ergab, dass eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Darmerkrankung und der Ausprägung der Schlafstörungen besteht; in diesem Fall fand jedoch keine polysomnographische Aufzeichnung statt.⁶⁵ Es

liegt daher die Annahme nahe, dass Reizdarmsyndrombetroffene den eigenen Schlaf subjektiv als schlechter empfinden und möglicherweise physiologische nächtliche Reize im Sinne einer Hypervigilanz verstärkt wahrnehmen.⁶⁶

Zusammenfassend ergibt sich die Frage, ob die Schlafstörungen eine Folge oder einen kausalen Faktor des Reizdarmsyndroms darstellen. Erklärt man sich eine durch Schlafstörungen zustande kommende viszerale Hyperalgesie, ist nachzuvollziehen, dass abdominelle Beschwerden dadurch verstärkt wahrgenommen werden können. Andererseits erscheint es auch schlüssig, dass Bauchschmerzen und andere RDS-bezogene Symptome die Schlafqualität beeinträchtigen. Vermutlich ist davon auszugehen, dass beide Faktoren einander bedingen und sich wechselseitig beeinflussen.⁶⁷

1.5 Diagnostik

Definitionsgemäß handelt es sich beim Reizdarmsyndrom um eine funktionelle Erkrankung, der kein pathologisches Korrelat zugrunde liegt. Daher ergibt sich für die diagnostische Herangehensweise folgendes Schema: Zunächst müssen die Kriterien für ein Reizdarmsyndrom erfüllt und im Anschluss organische Ursachen für die Symptome des Patienten ausgeschlossen werden.

Als Standardinstrument haben sich die 2006 zuletzt aktualisierten Rome III Kriterien (s. Tabelle 1) im diagnostischen Ansatz funktioneller Darmerkrankungen etabliert, die als Einschlusskriterium auch dieser Studie zugrunde liegen.⁶⁸

Der Erfüllung dieser Kriterien folgt eine detaillierte Anamnese. Neben der ausführlichen Beschreibung der physischen Symptome sollten gemäß des biopsychosozialen Modells der Erkrankung auch psychische und soziale Faktoren erhoben werden.⁶⁹

Zusätzlich kann es oft hilfreich sein, den Patienten über einen Zeitraum von einigen Wochen ein Symptomtagebuch führen zu lassen. Auf diese Weise können vorher eventuell nicht in Betracht gezogene Einflussfaktoren (z. B. bestimmte Nahrungsmittel oder exogene soziale Stressoren) demaskiert werden.⁷⁰

Da die Klinik auch in Zusammenschau mit anamnestischen Faktoren nicht spezifisch genug ist, um die Diagnose zu sichern, müssen zusätzlich wichtige Differenzialdiagnosen (wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, gastrointestinale Tumoren, etc.) ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang wird die Durchführung einer Basis-Diagnostik empfohlen, die je nach Symptomatik individuell durch eine spezielle Stufen-Diagnostik ergänzt werden sollte.

Die Basisdiagnostik umfasst die körperliche Untersuchung des Patienten, einschließlich einer digitalen rektalen Untersuchung, eine Blutuntersuchung (Blutbild, BSG), einen Urinstatus und ggf. eine Sigmoidoskopie.⁷¹ Eventuell ist es ratsam, die endoskopische Untersuchung zu einer vollständigen Koloskopie auszuweiten, wenn der Patient älter als 40-50 Jahre ist.⁷²

Eine sonographische Beurteilung des Abdomens gehört zur Basisdiagnostik gastrointestinaler Beschwerden. Der prädiktive Wert dieser Untersuchung ist zum Nachweis eines Reizdarmsyndroms zwar nicht belegt, jedoch dient die Sonographie dem Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen.⁷³ Bei Frauen sollte generell eine gynäkologische Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden, da sich z.B. das Ovarialkarzinom vor allem in Frühstadien häufig durch gastrointestinale Symptome äußert.⁷⁴

Bestimmte Alarmsymptome, sogenannte „red flags“, können auf ernstzunehmende andere Erkrankungen hindeuten und erfordern eine unmittelbare diagnostische Abklärung. Diese beinhalten z.B. Fieber, Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutungen, eine Erstvorstellung des Patienten in höherem Alter, nächtliches Erwachen aufgrund der Beschwerden, Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung und eine positive Familienanamnese für ein Kolonkarzinom.⁷⁵ Bei Kindern sind auch Wachstums- und Menstruationsstörungen sowie eine Pubertas tarda als Alarmzeichen zu werten.⁷⁶

Ergibt sich nach der Basis-Diagnostik vorerst kein Anhalt auf eine andere Erkrankung, kann leitliniengetreu eine probatorische Behandlung für vier bis sechs Wochen begonnen werden. So kann der Status des Patienten nach einem bestimmten Zeitraum unter Therapie reevaluiert und ein diagnostischer Plan entworfen werden.⁷⁷

In Fällen anamnestisch erhobener Wahrscheinlichkeit einer Nahrungsmittelintoleranz sollte probatorisch die Ernährung gezielt umgestellt werden. Sehr häufig wird hier

bereits eine signifikante Beschwerdeverbesserung erreicht.⁷⁸ Vor allem beim Diarrhoe-prädominanten Subtyp sollten eine Erregerdiagnostik des Stuhls sowie eine endoskopische Abklärung mit Stufenbiopsien erfolgen. Dieser Empfehlung liegt die Tatsache zugrunde, dass in den meisten Fällen chronischer Diarrhoe eine Ursache identifiziert und folglich behandelt werden kann.^{79, 80}

Einige diagnostische Maßnahmen haben sich in der Routinediagnostik nicht durchgesetzt. So wurden z.B. in Kapitel 1.3 bereits häufige histopathologische Veränderungen in der Mucosa von Reizdarmsyndrompatienten, wie z.B. eine Vermehrung von Lymphozyten, Mastzellen und EC-Zellen beschrieben. Dennoch sind diese Befunde nicht ausreichend spezifisch, um die Diagnose Reizdarmsyndrom zu sichern, da die Veränderungen sehr variabel ausgeprägt sein und inflammatorische Komponenten auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen auftreten können.⁸¹ Es empfiehlt sich daher keine Biopsie zur histologischen Bestätigung der Erkrankung. Auch der Nachweis bestimmter Biomarker konnte bisher noch nicht etabliert werden; die Zuverlässigkeit eines entsprechenden US-amerikanischen Tests ist bislang noch nicht ausreichend belegt.⁸²

Weitere Untersuchungen können sich je nach Hauptbeschwerde und individuellen Faktoren des Patienten anschließen. Hier sollte z.B. dessen Alter, die medizinische Vorgeschichte, Symptombdauer und -dynamik (Besserung oder Verschlechterung innerhalb eines bestimmten Zeitraums) und bisherige Untersuchungen und deren Ergebnisse beachtet werden. Für die weiterführende Evaluation kommen beispielsweise Maßnahmen wie die Messung der Kolon-Transit-Zeit, Defäkographie, intestinale Absorptionstests, Untersuchungen des Serums auf Hormone (z.B. VIP, Gastrin) oder bildgebende Verfahren zum Einsatz.⁸³

1.6 Auswirkungen auf den Patienten

Obwohl das Reizdarmsyndrom als funktionelle Darmerkrankung nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist, wirkt sich die Erkrankung stark auf die Lebensqualität der Erkrankten aus.⁸⁴ Gründe hierfür sind möglicherweise die Tendenz zur Chronifizierung⁸⁵ und die bislang oft nicht zufriedenstellenden therapeutischen Mittel.

Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) zeigen, dass Reizdarmsyndrompatienten durchschnittlich über eine niedrigere Lebensqualität als Patienten mit schwerwiegenden nicht-intestinalen Erkrankungen, z.B. Herzfehlern oder Diabetes mellitus, verfügen. Die HRQoL scheint dabei weniger mit dem Schweregrad des RDS und der gastrointestinalen Symptome zu korrelieren, sondern ist vor allem durch die subjektiv empfundene Belastung und die sich dadurch ergebenden Einschränkungen bedingt.⁸⁶ Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergeben sich bei Reizdarmsyndrompatienten vor allem Beeinträchtigungen von emotionalem Wohlbefinden und der Teilnahme am sozialen Leben, vorrangig verursacht durch chronische Antriebslosigkeit (Chronic Fatigue), körperliche Schmerzen und psychische Belastungen.⁸⁷

In Abschnitt 1.4 wurde bereits dargelegt, dass Reizdarmsyndrompatienten in vielen Fällen auch – oder gerade aufgrund ihrer Beschwerden – von Schlafstörungen betroffen sind. Aus dieser Problematik ergeben sich zusätzliche Komplikationen, da die Schlafqualität eine bedeutende Grundlage für einen gesunden Lebensstil und einen wichtigen Modulator des Immunsystems darstellt.⁸⁸ Deren Beeinträchtigung kann daher wiederum zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und der abdominalen Beschwerden führen und sich in einer reduzierten psychischen Verfassung manifestieren.

1.7 Bisherige Therapie

Aufgrund der multikausalen Ätiologie und der heterogenen Klinik des Reizdarmsyndroms gibt es für dessen Behandlung viele verschiedene therapeutische Ansatzpunkte. Diese reichen von nicht-pharmakologischen Maßnahmen wie Ernährungsumstellung oder Life-style-Modifikationen über medikamentöse Therapieformen bis hin zu psychiatrischer Unterstützung.

Die Grundlage aller Ansätze bildet eine effektive Arzt-Patienten-Beziehung, die nachweislich zur Symptomreduktion und zum Wohlbefinden des Patienten beitragen kann. In deren Rahmen sollte die anamnestische Erhebung der Beschwerden durch die Technik des aktiven Zuhörens erfolgen. Des Weiteren sollte der Patient detailliert über die Erkrankung aufgeklärt werden, durch gezieltes Erfragen von Ängsten bezüglich der

Erkrankung können dem Patienten viele Besorgnisse genommen werden. Im Hinblick auf den meist chronischen Verlauf des Reizdarmsyndroms hat sich gezeigt, dass sich die ehrliche Darstellung der Prognose bei gleichzeitiger Gewissheit, sich in zuverlässiger ärztlicher Behandlung zu befinden, einen positiven Einfluss auf die Zufriedenheit und das klinische Outcome des Patienten hat.⁸⁹ Zuletzt sollte der Patient immer aktiv in das diagnostische und therapeutische Vorgehen integriert werden, um die Motivation des Patienten zu verbessern und die Beziehung zwischen Arzt und Patient zu fördern.⁹⁰

Viele Reizdarmsyndrompatienten benötigen zunächst keine verschreibungspflichtige Medikation. In einem ersten therapeutischen Ansatz ist es oft ausreichend, je nach Hauptbeschwerde bestimmte Life-Style-Modifikationen vorzunehmen oder die Ernährung umzustellen. Auch ohne vorangegangene Untersuchungen auf etwaige Nahrungsmittelunverträglichkeiten können probatorisch einzelne Substanzen (z. B. Laktose, Koffein, Alkohol) aus dem Ernährungsplan eliminiert werden, was bei einigen Patienten bereits zu einer signifikanten Besserung der Symptome führt.⁹¹ Der Einsatz von Ballaststoffen wird vor allem bei Obstipations-prädominantem Reizdarmsyndrom empfohlen.⁹²

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, phytotherapeutische Behandlungen anzuwenden. Einige Studien konnten in diesem Zusammenhang eine gute Wirksamkeit von Pfefferminzöl, das möglicherweise über eine Relaxation der glatten Muskulatur zur Verbesserung der Reizdarmsymptome führt, belegen. Das Phytotherapeutikum Iberogast® hat sich zwar bei funktioneller Dyspepsie als wirksam erwiesen, für das Reizdarmsyndrom wurde jedoch bisher kein signifikanter Effekt festgestellt.⁹³

Pharmakologisch sind verschiedene Ansätze verfügbar. In diesem Bereich ist entweder eine symptomorientierte Medikation oder eine gezielte Therapie, die am zugrundeliegenden Pathomechanismus ansetzen soll, möglich.⁹⁴

Gegen die Symptome abdominelle Schmerzen und Völlegefühl werden vor allem Spasmolytika, wie muskarinerge Anticholinergika (z.B. Butylscopolamin (Buscopan®)) und Calcium-Kanal-Blocker eingesetzt. Diese bewirken eine Relaxation der glatten Muskulatur bei einer Hyperkontraktilität der Darmwand.⁹⁵ Aufgrund der breiten Verfügbarkeit, der geringen Kosten und ihrer durch Studien belegten signifikanten Überlegenheit gegenüber Placebo sind Spasmolytika Mittel der ersten Wahl beim

Reizdarmsyndrom.⁹⁶ Allerdings eignen sich Anticholinergika vor allem für die kurzfristige Anwendung bei akuten Exazerbationen, da in der Langzeittherapie eine rasche Toleranzentwicklung beobachtet wird.⁹⁷

Das Opiod Loperamid (Immodium®) hat sich bei Diarrhoe-prädominantem RDS bewährt und wird gegenüber anderen Opiaten bevorzugt, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Loperamid bewirkt eine Verlängerung der Transitzeit, verstärkt die intestinale Resorption von Wasser und Ionen und erhöht den Tonus der rektalen Sphinktermuskulatur, weshalb es vor allem auch bei inkontinenten Patienten eingesetzt wird.⁹⁸

Das Gastrokinetikum Metoclopramid (MCP) bewirkt durch den Antagonismus an dopaminergen Rezeptoren eine Motilitätssteigerung der intestinalen Muskulatur und eine Senkung des Pylorustonius, wodurch die Magenpassage der Nahrung beschleunigt wird. In der Therapie des Reizdarmsyndroms hat sich Metoclopramid jedoch nicht als effektiv erwiesen.⁹⁹ Der Dopaminantagonist Domperidon hingegen scheint eine ähnliche Effizienz wie Spasmolytika aufzuweisen, ist allerdings nur in einigen EU-Ländern zugelassen.¹⁰⁰

Neben diesen konventionellen Methoden existiert eine Reihe gezielter Medikamente, die am entsprechenden Pathomechanismus, der individuell als ursächlich betrachtet wird, ansetzen und dadurch mehr als nur ein bestimmtes Symptom lindern sollen.

In diesem Zusammenhang kommt dem Serotoninstoffwechsel eine besondere Bedeutung zu, an dem viele motilitätsbeeinflussende Medikamente angreifen. 5-HT₄-Agonisten sollen die Peristaltik verstärken und bei Obstipations-prädominantem RDS eingesetzt werden, während 5-HT₃-Antagonisten die intestinale Transitzeit verlängern und sich daher in der Therapie der Diarrhoe-prädominanten Form etablieren sollen.¹⁰¹ Viele dieser Substanzgruppen konnten sich in klinischen Studien nicht bewähren oder befinden sich derzeit noch in klinischer Erprobung. Die genaue Datenlage wird daher ausführlicher in Kapitel 2.3 behandelt.

Aufgrund der Interaktion mit verschiedenen Transmittersystemen ist der Einsatz von Trizyklischen Antidepressiva (TCA) beim Reizdarmsyndrom sehr erfolgversprechend. Dabei hat sich gezeigt, dass ihr Effekt auf die gastrointestinalen Symptome unabhängig

von der psychotropen Wirkung ist und mit geringeren Dosierungen als bei psychiatrischer Indikation erzielt werden kann.¹⁰² Da TCA (v.a. Nortryptilin) oft mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie z.B. Obstipation, einhergehen, ist ihr Einsatz vor allem beim Reizdarmsyndrom mit Diarrhoe und abdominellen Schmerzen indiziert.¹⁰³ An dieser Stelle sei auf eine Metaanalyse von Jackson et al.¹⁰⁴ verwiesen, die den therapeutischen Wert Trizyklischer Antidepressiva beim Reizdarmsyndrom allgemein als effizient bewertet. Aktuell gibt es jedoch wenige Langzeitstudien, daher ist die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe bisher unklar.¹⁰⁵

Es wurde bereits erwähnt, dass Reizdarmsyndrompatienten auch Veränderungen der intestinalen Mikroflora aufweisen können. Nimmt man diese bakterielle Überwucherung als pathogenetischen Faktor an, kann man eine Therapie mit nicht- oder minimal-absorbierbaren Antibiotika in Erwägung ziehen. In einer zweiwöchigen Studie von Pimentel et al.¹⁰⁶ konnten durch Rifaximin abdominale Schmerzen, Völlegefühl und Diarrhoe signifikant verbessert werden. Ebenso wurden zufriedenstellende Ergebnisse mit Neomycin erzielt, vor allem bei Patienten, die einen positiven Laktulose-Atem-Test aufweisen.¹⁰⁷

Zur medikamentösen Therapie des Reizdarmsyndroms ist allerdings anzumerken, dass die Ansprechrates auf Placebo in klinischen Studien durchschnittlich 40,2% (je nach Studie 16,0 – 71,4%) beträgt.¹⁰⁸

Zuletzt kann auch eine psychologische Therapie in Betracht gezogen werden. Klassischerweise wird diese Behandlungsoption vor allem bei Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten oder anderen psychosozialen Belastungen erwogen, sie kann aber auch bei weniger psychiatrisch belasteten Patienten hilfreich sein, um den Umgang mit der Erkrankung zu erleichtern.¹⁰⁹ In kontrollierten Studien wurden bisher vor allem vier psychologische Therapieformen untersucht: die kognitive Therapie (auch kognitive Verhaltenstherapie), Hypnose, die psychodynamische Therapie und Relaxationstraining.¹¹⁰

Voraussetzung für den Erfolg psychologischer Behandlungen ist jedoch die Einsicht der Notwendigkeit dieser Therapieform durch den Patienten und dessen Motivation, sich auf diese Art der Behandlung einzulassen.¹¹¹ Auch hier sei erneut auf die Bedeutung

einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung verwiesen, die die Akzeptanz und die Zuversicht des Patienten stärken kann.

2. Melatonin- und Serotoninstoffwechsel

In diesem Kapitel werden die Hormone Melatonin und Serotonin detaillierter charakterisiert und bisherige Theorien zu deren veränderten Stoffwechsel beim Reizdarmsyndrom vorgestellt. Anschließend soll auf die bisherige Datenlage zu pharmakologischen Studien mit deren Agonisten bzw. Antagonisten im Hinblick auf die Erkrankung eingegangen werden.

2.1 Melatonin

Melatonin (5-Methoxy-N-Acetyltryptamine) ist ein lipophiles und somit membranpermeables Hormon, das an vielen physiologischen regulatorischen Prozessen, einschließlich Vorgängen innerhalb des gastrointestinalen Systems, beteiligt ist.¹¹²

2. Melatonin- und Serotoninstoffwechsel

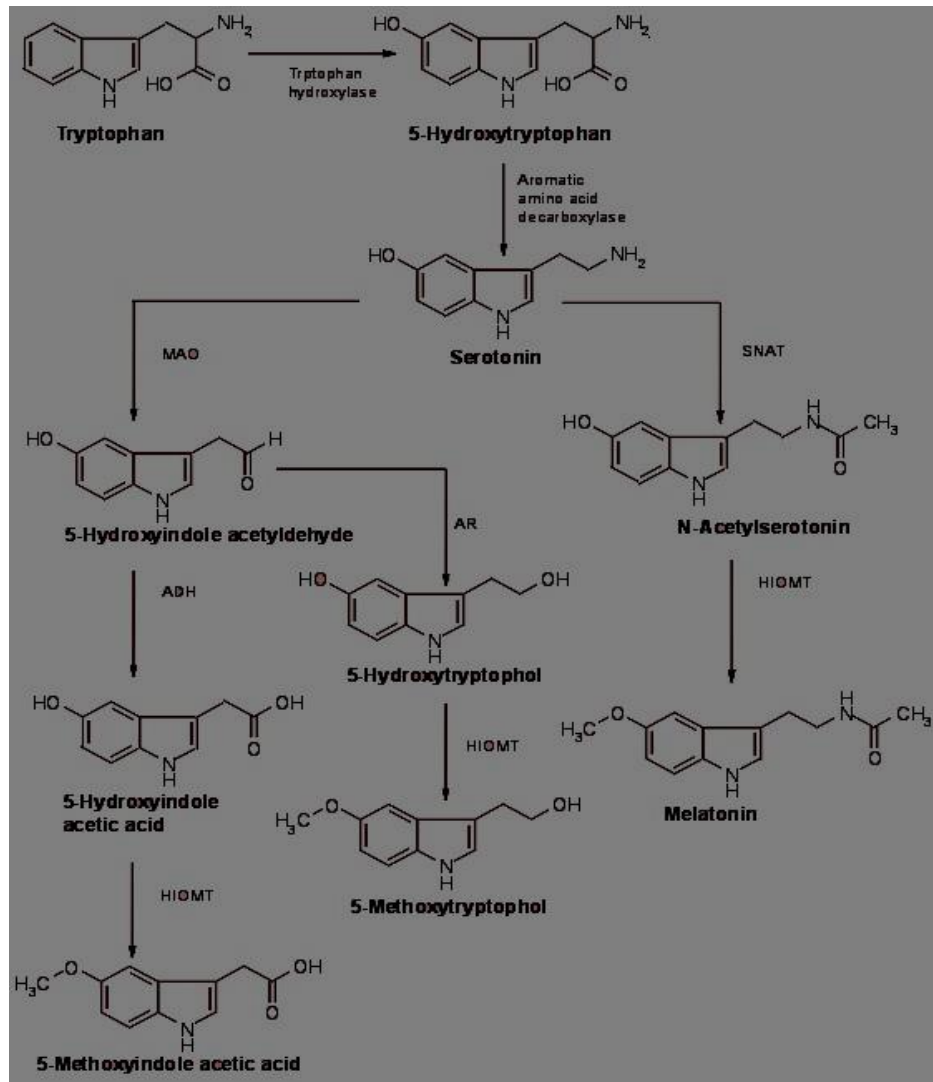


Abbildung 2: Melatonininsynthese (aus http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/synth.html)

Erstmals wurde es 1958 von Lerner et al.¹¹³ aus Extrakten der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) isoliert. Hier unterliegt das Hormon einer zirkadianen Synthese mit den höchsten Konzentrationen in der Scotophase, v.a. in der Mitte der Nacht. Es konnte gezeigt werden, dass die Menge des produzierten Melatonins proportional zur Dauer der Nacht ist, d.h. die Melatoninsynthese variiert nicht nur während der täglichen Photoperiode, sondern scheint auch saisonalen Veränderungen der Nachtlänge zu unterliegen und dem Organismus dadurch jahreszeitliche Informationen zu vermitteln.¹¹⁴ Durch diesen Zusammenhang zum Tag-Nacht-Rhythmus ist Melatonin nicht nur an der Schlafinduktion beteiligt, sondern auch an der Generierung des gesamten menschlichen Biorhythmus. Mithilfe dieser Synchronisation werden zelluläre Mechanismen und Organfunktionen des Organismus an die Abfolge von Helligkeit und Dunkelheit adjustiert.¹¹⁵

Den Stimulus zur nächtlichen Melatoninsynthese erhalten die Zellen der Glandula pinealis (Pinealozyten) durch den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus. Dessen Licht-responsive Neurone stellen zelluläre Oszillatoren dar, deren Aktivität in etwa 24-stündiger Periodik schwankt. Die wichtigsten Induktoren für die Synchronisation des SCN sind exogene Lichtsignale, die von speziellen Ganglienzellen der Retina (specialized intrinsically photosensitive retinal ganglion cells = ipRGC) registriert und über den Tractus retinohypothalamicus an den SCN übertragen werden. Die hypothalamischen Informationen gelangen über Axone der Neuronen des SCN durch den Hirnstamm in das obere Thorakalmark und werden hier an die präganglionären sympathischen Neurone weitergeleitet. Diese verlassen das Rückenmark und verlaufen im sympathischen Grenzstrang nach kranial, um im Ganglion cervicale superior die postganglionären Neurone synaptisch zu kontaktieren. Die postganglionären Fasern gelangen zusammen mit Blutgefäßen zu den Pinealozyten. Auf Impulse der Neurone des SCN setzen die Terminalen der postganglionären Neuronen Noradrenalin frei, das an beta-adrenerge Rezeptoren in der Membran der Pinealozyten bindet und über molekulare Mechanismen zur Melatonin-Synthese (s. Abbildung 2) und zu dessen Freisetzung ins Blut führt.^{116, 117}

Der eigentliche durch die Neuronen des SCN generierte Rhythmus weist (anstatt einer 24-stündigen) eher eine 25-stündige Periodizität auf. Verschiedene Studien zeigen, dass sich der Organismus bei völliger Dunkelheit auf diesen verlängerten Biorhythmus

einstellt, der durch anschließende Administration exogenen Melatonins wieder normalisiert werden kann.¹¹⁸

Wird der natürliche Tag-Nacht-Rhythmus unterbrochen, z.B. durch Verlängerung der Lichtexposition in die Dunkelheit hinein oder durch künstliches Licht vor Sonnenaufgang, empfängt der SCN über die retinalen Ganglienzellen eine für die jeweilige Tages- bzw. Nachtzeit inadäquate Information, die zu einer Suppression der Melatonin-Produktion in den Pinealozyten führt.¹¹⁹ Diese Beeinträchtigung der Synthese hat zwei Konsequenzen: Einerseits wird Zellen in der Körperperipherie eine falsche Information bezüglich der Tageszeit vermittelt, was zu einer Desynchronisation physiologischer Vorgänge im Organismus führt. Zusätzlich resultiert die inadäquate Lichtexposition in einer Reduktion der Gesamtsynthese des Melatonins. Unter Berücksichtigung der positiven Effekte des Hormons (z.B. immunoregulatorische Beteiligung, antioxidative Eigenschaften), die weiter unten dargestellt werden, führt dieses relative Melatonin-Defizit zum Verlust vieler protektiver physiologischer Mechanismen.¹²⁰

Neben der Synthese in der Zirbeldrüse wird Melatonin auch von zahlreichen extrapinealen Zellen synthetisiert, wie z.B. durch Zellen des Knochenmarks, Lymphozyten oder Mastzellen, wodurch dem Hormon eine zusätzliche Bedeutung bei der Regulation inflammatorischer Prozesse zukommt. Die Produktion außerhalb der Glandula pinealis scheint dabei unabhängig von der Photoperiode zu sein.^{121, 122}

Im Gastrointestinaltrakt wurde Melatonin 1974 entdeckt und zuerst von Bubenik et al. beschrieben. Später wurde diese Beobachtung immunhistochemisch verifiziert, als Melatonin in den enterochromaffinen Zellen und die synthetisierenden Hormone Arylalkylamin-N-Acetyltransferase (AANAT) und Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) in der intestinalen Mucosa nachgewiesen wurden (s.a. Abbildung 2).^{123, 124} Zusätzlich konnte die Produktion des Hormons in den EC-Zellen durch Radioimmunoassays und Flüssigkeitschromatographie bestätigt werden.

Exogenes L-Tryptophan ist ein direkter Vorläufer dieses Indolamins, das durch verschiedene Enzyme aus dem Zwischenprodukt Serotonin gebildet wird. Nach dessen Freisetzung aus den EC-Zellen wird das Hormon im GIT absorbiert und über die

Pfortader zur Leber transportiert. Hier wird es zum Hauptmetaboliten 6-Hydroxymelatonininsulfat (6-HMS) abgebaut, der renal ausgeschieden wird.¹²⁵ Die Menge des 6-HMS im 24-Stunden-Urin kann als Parameter für die Melatoninsynthese in den Pinealozyten und intestinalen EC-Zellen herangezogen werden.¹²⁶

Die Melatoninkonzentration unterliegt im Gastrointestinaltrakt einer sehr unterschiedlichen Verteilung, wobei die höchsten Konzentrationen in Rektum und Kolon nachgewiesen werden können. Die regionalen Unterschiede korrelieren mit der jeweiligen Dichte der enterochromaffinen Zellen. Zusätzlich findet sich das Hormon auch in luminalen intestinalen Sekreten und stammt hier möglicherweise aus aufgenommenen Nahrungsmitteln, wird von Mikroorganismen des GIT produziert oder ist biliären Ursprungs.¹²⁷ Die starke Korrelation zwischen den Melatoninkonzentrationen in den Darmsekreten und den Hormonspiegeln in den verschiedenen Segmenten der gastrointestinalen Mucosa suggeriert, dass das luminale Melatonin auf mucosale Zellen zurückzuführen ist.¹²⁸

Beachtlich erscheint, dass die Menge intestinalen Melatonins die Hormonkonzentration in der Glandula pinealis um den Faktor 400 übersteigt, was auf dessen physiologische Relevanz hinweist. Vor allem im hepatobiliären System ist die Menge etwa 1000 Mal höher als die Melatoninspiegel im Blut während des Tages.¹²⁹ Dabei scheint die Synthese im Darm unabhängig von der Produktion in der Zirbeldrüse zu sein. Eine Studie von Bubenik et al.¹³⁰ ergab, dass sich nach Pinealektomie in Ratten zwar niedrigere Serumspiegel von Melatonin messen lassen, die intestinale Konzentration allerdings unbeeinträchtigt bleibt. Des Weiteren führt die Exzision der Drüse vor allem zu nächtlichen Senkungen der Melatoninspiegel im Blut, während die Tagesspiegel weitgehend konstant bleiben.¹³¹ Diese Beobachtung führt zu der Annahme, dass der Großteil der tageszeitlichen Melatoninkonzentration im Serum intestinalen Ursprungs ist.

Dennoch gibt es auch Anhaltspunkte dafür, dass zumindest ein Teil des Melatonins im Darm der Glandula pinealis entstammt.¹³² In diesem Zusammenhang fungiert das Intestinum möglicherweise als eine Art Reservoir, das – vor allem nachts – extraintestinal synthetisiertes Melatonin speichert.

Im Gegensatz zur Melatonin-Synthese im ZNS konnte im Darm keine Abhängigkeit von der Photoperiode festgestellt werden; stattdessen zeigt sich in mehreren Studien ein Zusammenhang zur Nahrungsaufnahme. In Mäusen führt eine Restriktion der Nahrung zu einem Anstieg der Melatoninkonzentration sowohl im Intestinum als auch im Gehirn¹³³, was eine Funktion des Hormons bezüglich Verdauung und Regulation der Nahrungsaufnahme nahelegt. Die orale Applikation des Melatoninvorläufers L-Tryptophan führt ebenfalls zu einer dosisabhängigen Akkumulation von Melatonin im GIT.¹³⁴

Die Melatonineffekte werden über verschiedene membranständige und teilweise nukleäre Rezeptoren vermittelt. Autoradiographisch lässt sich die höchste Rezeptordichte in der Mucosa und den intestinalen Vili nachweisen, mit vorrangiger Verteilung in Jejunum, Ileum, Duodenum und Colon und geringerer Dichte in Zökum und Ösophagus.¹³⁵ Aufgrund der Existenz von Melatoninrezeptoren auch auf glatten Muskelzellen und auf nukleärer Ebene, ist davon auszugehen, dass das in den EC-Zellen der Mucosa produzierte Melatonin als parakrines Hormon auch in anderen Schichten des GIT wirken kann.

Entsprechend ihrer pharmakologischen Eigenschaften lassen sich die membranständigen Melatoninrezeptoren in Melatonin-1 (MT1)-, Melatonin-2 (MT2)- und Melatonin-3 (MT3)-Rezeptoren klassifizieren, die jeweils regional unterschiedlich verteilt sind und zellspezifische Variationen besitzen.

Der MT1-Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor und weist am aminoterminalen Ende eine hohe Ähnlichkeit zum MT2-Rezeptor auf, sodass beide Rezeptoren wahrscheinlich dem gleichen Subtypen entsprechen. Da der Rezeptor mit einer Reihe verschiedener G-Proteine verbunden ist, kann die Bindung von Melatonin unterschiedliche zelluläre Signaltransduktionswege induzieren. In vielen Studien konnte eine durch MT1-Rezeptoren ausgelöste Inhibition der Adenylatcyclase und somit Hemmung der cAMP-Kaskade gezeigt werden, aber auch cAMP-unabhängige Mechanismen, wie z.B. die Interaktion mit G β / γ -Proteinen und konsekutiver Aktivierung der Phospholipase C, sind häufig. Ferner wurden auch Verbindungen dieser Rezeptorklasse zu Calcium-aktivierten (BKCa²⁺) und G-Protein-gekoppelten einwärts gerichteten (GIRK Kir3) Kalium-Kanälen beschrieben. Neben der Expression im

Nucleus suprachiasmaticus und in der Retina kommt der Melatonin-1-Rezeptor auch in vielen peripheren Strukturen vor, wie z.B. urogenital in den Ovarien und im Endometrium. Im Gastrointestinaltrakt wird er vor allem in der Mucosa im Ileum und im Colon exprimiert.^{136 137}

Verglichen mit dem molekularen Signaltransduktionsweg des vorangegangenen beschriebenen Rezeptors weist der MT2-Rezeptor einige Unterschiede bezüglich der durch ihn ausgelösten Signalkaskaden auf. Die Bindung von Melatonin kann zwar auch hier zu einer Inhibition der cAMP-Synthese führen, es wurden allerdings auch Hemmungen des Guanylatzyklase-Pathways mit einer reduzierten Synthese des second messengers cGMP nachgewiesen.¹³⁸ Auch dieser Rezeptor wird von vielen Zellen des Organismus exprimiert, z.B. im SCN, im Cerebellum, in der Niere, den Ovarien und verschiedenen tumorassoziierten Zelllinien.¹³⁹ Im Darm findet sich der MT2-Rezeptor ebenso wie die MT1-Unterform sowohl im Ileum als auch im Colon und konnte hier vor allem in der Muscularis mucosae und der Tunica muscularis nachgewiesen werden. Dies suggeriert eine Relevanz dieses Rezeptors für die Regulation der intestinalen Motilität.¹⁴⁰

Im Gegensatz zu den MT1- und MT2-Rezeptoren konnte der MT3-Rezeptor als das Enzym Quinon-Reduktase 2 identifiziert werden. Durch dessen antioxidative Eigenschaften lässt sich die protektive Wirkung von Melatonin gegenüber oxidativem Stress erklären.¹⁴¹ Auch für diesen Rezeptor lässt sich ein nahezu ubiquitäres Vorkommen nachweisen, unklar ist bisher jedoch, in welcher Schicht des GIT er primär exprimiert wird.

Zusätzlich existiert eine Gruppe nukleärer Melatonin-Rezeptoren, über die genmodulatorische Effekte ausgelöst werden können. Diese Rezeptoren gehören zu einer Untergruppe der Retinsäure-Rezeptoren (retinoid acid receptor, RAR): Die RZR (retinoid Z receptors) bzw. ROR (orphan related receptors), die mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren, wie NFκB, AP1 oder CREB interagieren. Es ist darüber hinaus von einem Zusammenhang zwischen membranständigen und nukleären Melatonin-Rezeptoren auszugehen, da in einigen Studien auch bei hoher Aktivität der RZR/ROR keine signifikante Ligandenbindung auf nukleärer Ebene nachgewiesen werden konnte.¹⁴² Die Retinsäure-Rezeptoren selbst stellen Phosphoproteine dar, deren Aktivität

durch den Phosphorylierungsstatus moduliert wird. Der Vorgang der Phosphorylierung kann möglicherweise durch die intrazellulären Signale membranständiger Melatoninrezeptoren induziert werden.¹⁴³

Neben der Bindung an die unterschiedlichen Rezeptoren kann Melatonin auch mit einigen zytosolischen Proteinen direkt interagieren, wie z.B. Calmodulin, Calreticulin oder Tubulin. Dadurch kommt dem Hormon durch die Beeinflussung der Organisation mikrofilamentärer und -tubulärer Strukturen auch eine Funktion als Modulator des Zytoskeletts zu.^{144 145}

Als phylogisch sehr altes Hormon hat Melatonin im Organismus eine Reihe verschiedenster Funktionen.

Melatonin generiert den menschlichen Biorhythmus und synchronisiert die Funktionen der Zellen und damit des gesamten Organismus auf die Tag-Nacht-Abfolge. In den Pinealozyten des SCN wird es vor allem in der Dunkelheit synthetisiert und kommt nachts seiner Schlaf-induzierenden Wirkung nach. Studien zeigen, dass durch Applikation exogenen Melatonins die Einschlafzeiten verkürzt, die Schlafqualität verbessert und die Anzahl nächtlichen Erwachens reduziert werden kann.¹⁴⁶ Diese Eigenschaft wird pharmakologisch genutzt, um Störungen des zirkadianen Rhythmus, wie z.B. bei Schichtarbeitern oder beim Reisen zwischen verschiedenen Zeitzonen (Jet lag), auszugleichen.¹⁴⁷

Melatonin hat darüber hinaus potente antioxidative Eigenschaften und kann auch in physiologischen Konzentrationen freie Radikale und toxische Zwischenprodukte abfangen bevor oxidative Schäden entstehen. Im Alter nimmt die nächtliche Melatoninproduktion ab („melatonin-pause“), wodurch die Häufigkeit von Zellschäden steigt.¹⁴⁸ Bezüglich dieser Funktion scheint Melatonin am Fortschreiten durch oxidativen Stress beeinflusster Erkrankungen in höherem Lebensalter beteiligt zu sein.¹⁴⁹

Vielen Studien kann entnommen werden, dass eine Störung des Biorhythmus mit der Inzidenz verschiedener maligner Erkrankungen korreliert. Zunächst wurde diese Assoziation für Brustkrebs angenommen, mittlerweile geht man allerdings von einer Beeinflussung mehrerer Tumorentitäten (z.B. Prostatakarzinom, kolorektales Karzinom)

aus. Spezifische Untersuchungen weisen sogar auf einen onkostatischen Melatonineffekt hin.¹⁵⁰

Über verschiedene Mechanismen ist Melatonin an der Regulation der gastrointestinalen Motilität beteiligt. Einen möglichen Ansatzpunkt bietet dafür der auf den glatten Muskelzellen des GIT lokalisierte Melatonin-2-Rezeptor. Abhängig von der applizierten Dosis kann Melatonin hier exzitatorische bzw. inhibitorische Effekte aufweisen: Geringe Dosen führen zu einer gesteigerten Kontraktionsabfolge während bei steigender Dosis eine Umkehr dieser Wirkung auftritt. Dass sich diese Ergebnisse durch den non-selektiven Melatonin-Rezeptor-Antagonisten Luzindol vollständig blockieren lassen, unterstützt die vermutete Bedeutung der Melatoninrezeptoren für diese Wirkungen.¹⁵¹

Des Weiteren hat Melatonin Einfluss auf das Aktivitätsmuster der myoelektrischen Migrationskomplexe (MMC). Eine Studie von Merle et al.¹⁵² zeigt, dass Melatonin das zyklische Auftreten der MMCs verstärkt, die „irregular spiking activity“ (ISA), die die postprandiale gastrointestinale Motilität generiert, allerdings inhibiert. Nach Pinealektomie konnte in Ratten eine vollständige Suppression der basalen Aktivität beobachtet werden, während die Administration exogenen Melatonins diese wieder herstellen konnte. Melatonin scheint also eine relaxierende Wirkung auf das Intestinum auszuüben, die primär aus einer Inhibition der phasischen Komponente resultiert; weitere Evidenz für diese Annahme liefert die Tatsache, dass die postprandiale motorische Aktivität des GIT in der Dunkelheit – d.h. in Anwesenheit physiologisch höherer Blutspiegel von Melatonin – kürzer ist als bei Tageslicht.¹⁵³

Motilitätshemmende Effekte sind aber neben der Interaktion mit Melatoninrezeptoren auch auf andere Mechanismen zurückzuführen. So konnte gezeigt werden, dass Melatonin die gastrale Entleerung durch eine Aktivierung sympathischer Neuronen verlangsamt. Elektrophysiologisch hemmt Melatonin die relaxierende non-adrenerge, non-cholinerge (NANC) Neurotransmission sowohl durch Hemmung der nitrogenen Komponente der Hyperpolarisation glatter Muskelzellen als auch durch direkte Hemmung der Stickoxid Synthase (Nitrox oxide Synthase, NOS) in den enterischen Neuronen.¹⁵⁴ Da der inhibitorische Effekt auf die glatte Muskulatur durch den Kalium-Kanal-Antagonisten Apamin und die Calcium-Kanal-Blocker Verapamil und Nitrendipin aufgehoben werden kann, sind an dieser Komponente der Melatoninwirkung vermutlich Calcium-aktivierte Kaliumkanäle beteiligt.¹⁵⁵ Zusätzlich

scheint Melatonin mit dem intestinalen Peptidhormon Cholezystokin (CCK) zu interagieren. CCK bewirkt in der digestiven Phase neben Effekten auf die Sekretion und Erzeugung eines Sättigungsgefühls auch eine Stimulation der glatten Muskulatur, die allerdings durch Anwesenheit von Melatonin zeitlich verkürzt wird.¹⁵⁶

Hinsichtlich der Motilität ist auch der Antagonismus zwischen Melatonin und Serotonin von Bedeutung, auf diesen wird nach der Darstellung des Serotonin-Stoffwechsels und seiner Funktionen eingegangen.

Melatonin ist durch die Regulation intestinalen Ionentransports auch bei Sekretionsvorgängen involviert. Eine Studie von Chan et al.¹⁵⁷ zeigt, dass Melatonin am transmembranösen Chlorid-Transport im Colon beteiligt ist und bei gesunden Mäusen zu einem vermehrten Wasseranteil der Fäces führt.¹⁵⁸ Bei Ratten mit säureinduzierter Colitis wirkt Melatonin antiinflammatorisch mit folgender Reduktion der Diarrhoe.¹⁵⁹ Die beschriebenen inhibitorischen Effekte auf den Prostaglandin-E2- und Nitroprussid-induzierten Elektrolyttransport werden scheinbar teilweise auf epithelialer Ebene über cAMP-abhängige Signaltransduktionswege als auch unter Einbeziehung enterischer Neurone vermittelt.¹⁶⁰

Es wurde bereits erwähnt, dass Melatonin in lymphatischen Zellen produziert wird und immunologische Eigenschaften besitzt. Studien zeigen, dass Melatonin an der Expression verschiedener Zytokine, wie Interleukin (IL)-2, IL-6 und Interferon (IFN), durch lymphozytäre und monozytäre Zellen beteiligt ist. Neben den Effekten, die diese Mediatoren auf das Immunsystem ausüben, lässt sich durch Melatonin auch eine Steigerung der phagozytotischen Aktivität, eine Aktivierung natürlicher Killerzellen (NK cells) und eine Induktion der Differenzierung von naiven CD4-positiven T-Zellen zu TH1-Zellen beobachten. Zusätzlich scheint das Verhältnis zwischen Melatonin und IL-2 für die Immuntoleranz relevant zu sein, da Melatonin via IL-2 die T-Zell-Toleranz beeinflussen kann. Die Melatonineffekte auf das Immunsystem werden nach bisheriger Datenlage sowohl über membranständige (v.a. MT1- und MT2-Rezeptoren) als auch über nukleäre Rezeptoren vermittelt.^{161, 162}

Andere Studien weisen allerdings auch auf anti-inflammatorische Melatonin-Wirkungen hin, was einer gesteigerten Synthese von IL-4, das die TH1-Zell-vermittelte Immunantwort reduziert, zugesprochen wird. Tatsächlich hat sich Melatonin in

Untersuchungen als protektiv gegen verschiedene inflammatorische Vorgänge, wie z.B. gegen septischen Schock, erwiesen.¹⁶³ Durch den Schutz der Zellintegrität der Mucosa und die Inhibition der Akkumulation von Neutrophilen übt Melatonin auch schützende Effekte gegen intestinale entzündliche Vorgänge aus¹⁶⁴; im Tiermodell konnte das Hormon den Schweregrad von Colitiden signifikant senken.¹⁶⁵ Allerdings konnte keine unendliche Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden, eine dauerhafte Melatonin-Administration führt kontroverserweise zu Exazerbationen der Entzündung.¹⁶⁶

Im Gastrointestinaltrakt verfügt Melatonin des Weiteren über nennenswerte Effekte auf die epitheliale mitotische Aktivität. Diese Wirkung scheint dosisabhängig zu sein, da geringe Dosen im Mausmodell zu einer Reduktion der Mitoserate, höhere Applikationen allerdings zu verstärkter Zellregeneration führen.¹⁶⁷

2.1.1 Melatoninstoffwechsel bei RDS

Viele Studien postulieren, dass an der Pathogenese des Reizdarmsyndroms ein veränderter Stoffwechsel von Melatonin kausal beteiligt sein kann. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass Melatonin im Rahmen mehrerer Untersuchungen positive Effekte auf die Symptome von Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom zeigt, worauf in Abschnitt 2.4 näher eingegangen wird. Zudem weisen gastrointestinale Funktionsstörungen häufig einen fluktuierenden Verlauf mit abwechselnden Exazerbations- und Remissionsphasen auf, der gegebenenfalls mit der saisonalen Rhythmik der Melatoninsekretion in der Glandula pinealis assoziiert ist.¹⁶⁸

Physiologischerweise nimmt die Melatoninsekretion im Alter und vor allem in der weiblichen Postmenopause ab. Eine Messung der Ausscheidung des Melatonin-Metaboliten 6-Hydroxymelatoninsulfat (6-HMS) im Urin konnte dies zunächst bestätigen, da sich im Urin gesunder postmenopausaler Frauen geringere Konzentrationen von 6-HMS fanden als bei gesunden Frauen der Altersgruppe 20-39 Jahre.¹⁶⁹ Zusätzlich ergaben sich in einer Studie von Radwan et al.¹⁷⁰ statistisch signifikante Unterschiede der 6-HMS-Exkretion bezogen auf die Kreatininkonzentration (6-HMS/Crea): Sowohl Patienten mit Diarrhoe- als auch mit Obstipations-prädominantem RDS zeigten eine geringere renale 6-HMS-Ausscheidung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppen. Diese Korrelation wurde auch schon einige Jahre vor

dieser Studie etabliert, als Roberts-Thomson et al.¹⁷¹ die zirkadiane Rhythmik bei Patienten mit abdominalen Schmerzen untersuchten, wobei neben der reduzierten renalen 6-HMS-Exkretion auch eine verringerte Amplitude der basalen Körpertemperatur auffiel. Diese Assoziation führt zu der Annahme, dass eine Störung des zirkadianen Rhythmus mit einer gastrointestinalen Schmerzsymptomatik in Verbindung gebracht werden kann. Eine weitere Untersuchung zur Bedeutung der Melatonin Homöostase bei epigastrischem Schmerzsyndrom ergab neben den geringeren Melatoninkonzentrationen im Serum und der reduzierten renalen Exkretion von 6-HMS bei den entsprechenden Patienten zusätzlich eine verringerte Expression der AANAT mRNA und HIOMT mRNA in der gastralen Mucosa, was einen Erklärungsansatz für die reduzierte Melatoninsynthese liefert. Des Weiteren wurde eine negative Korrelation zwischen den untersuchten Parametern und dem Schweregrad der Schmerzen festgestellt, d.h. die epigastrischen Symptome werden umso intensiver beschrieben, je niedriger die Expression der mRNA der Melatonin-synthetisierenden Enzyme und demzufolge auch die Melatoninkonzentration ist.¹⁷²

Erniedrigte Melatoninkonzentrationen scheinen zudem in Zusammenhang mit einer verstärkten depressiven Verstimmung, innerer Anspannung, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen und neurologischen und idiopathischen Schmerzen zu stehen.¹⁷³ Da diese psychoemotionalen Symptome oft neben dem Reizdarmsyndrom koexistieren, kann der veränderte Hormonmetabolismus auch an den gastrointestinalen Beschwerden beteiligt sein.

Diese Ergebnisse und Beobachtungen legen eine mögliche Melatonindefizienz und somit eine therapeutische Annäherung mit Melatonin-Agonisten bei Reizdarmsyndrompatienten nahe.

2.2 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein biogenes Amin und fungiert im Organismus als Neurotransmitter und lokales Gewebshormon. 95% des körpereigenen Serotonins befinden sich im GIT, von denen 90% in den EC-Zellen und 10% in den serotonergen Neuronen des Plexus myentericus lokalisiert sind, die übrigen 5% verteilen sich im ZNS.

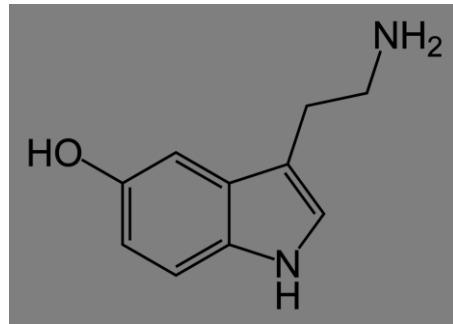


Abbildung 3: Serotonin (aus <http://www.chemistry-reference.com/>)

Hier befinden sich die Serotonin-synthetisierenden Zellen hauptsächlich in der medialen Zone der Formatio reticularis im Hirnstamm, in den sogenannten Raphekernen (Nuclei raphés), in dessen Neuronen 1964 zum ersten Mal mittels Immunfluoreszenz Monoamine histologisch lokalisiert werden konnten.¹⁷⁴ Durch immunhistochemische Verfahren gelang später die genaue Charakterisierung der serotonergen Neurone, zunächst durch Anfärbung des synthetisierenden Enzyms Tryptophan-Hydroxylase-2 und im Anschluss durch den Nachweis von Serotonin selbst.¹⁷⁵, ¹⁷⁶ Die unterschiedlichen Projektionen der Raphekerne weisen auf die Vielfalt der physiologischen Funktionen des zentralen Serotonins hin: Deszendierende Efferenzen gelangen in den Hirnstamm und ins Rückenmark, wo sie die Weiterleitung sensibler Impulse hemmen können und dadurch an der Schmerzmodulation beteiligt sind.¹⁷⁷ Aszendierende Bahnen projizieren in Zentren höherer integrativer Funktionen, wie z.B. das limbische System, und greifen so unter anderem in die Regulation von Stimmung, Schlaf, Appetit und Sexualverhalten ein.¹⁷⁸ Entsprechend dieser multilokalen Integration der Raphekerne erhalten die serotonergen Neurone auch ihre Afferenzen aus vielen verschiedenen anderen Zentren der Formatio reticularis, dem Hirnstamm und

dem Rückenmark. Bei diesen Vorgängen ist das zentral synthetisierte Serotonin vom peripher entstandenen separiert, das das Hormon die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann.

Serotonerge Neurone des Gastrointestinaltrakts exprimieren ebenso wie die Neurone des ZNS die Tryptophan-Hydroxylase-2, wobei die zwei Isoformen dieses Enzyms verschiedene Genprodukte darstellen.¹⁷⁹ Der Hauptanteil der Serotoninproduktion entfällt jedoch auf die EC (enterochromaffinen)-Zellen des GIT: Die mittels Tryptophan-Hydroxylase-1 synthetisierte Menge gelangt über das intestinale Lumen in das Blut, wo das Hormon von Thrombozyten aufgenommen wird. Die kernlosen Blutplättchen verfügen selbst nicht über die Tryptophan-Hydroxylase und sind daher auf die Aufnahme intestinal synthetisierten Serotonins angewiesen.¹⁸⁰

In vielen Studien wird die Serotoninkonzentration in thrombozytenarmem Plasma als Maß für die Serotoninfreisetzung aus dem Gastrointestinaltrakt beschrieben. Postprandial lässt sich ein Hormonanstieg beobachten, der für mehrere Stunden anhält, was die Abhängigkeit der Serotoninproduktion von der Nahrungsaufnahme bzw. vom intestinalen intraluminalen Druck nahelegt.¹⁸¹ Reguliert wird die intestinale Serotoninfreisetzung auch durch exzitatorische (β -adrenerge, muskarinerge, nicotinerge, serotonerge Rezeptoren) und inhibitorische (α 2-adrenerge, histaminerge, GABA-A, GABA-B und 5-HT₄-Rezeptoren) Rezeptoren der EC-Zellen.¹⁸²

Die primären Zielzellen des von EC-Zellen sezernierten Serotonins sind die submucosal gelegenen intrinsischen primär afferenten Neurone (IPANs), die peristaltische und sekretorische Reflexe initiieren und mucosale extrinsische Neurone, die Empfindungen wie Übelkeit oder Unwohlsein an das ZNS vermitteln. Das Hormon agiert hier lokal parakrin, da kein direkter synaptischer Kontakt zu den neuronalen Strukturen besteht. Serotonin, das von myenterischen Neuronen freigesetzt wird, wirkt hauptsächlich als enterischer Neurotransmitter an benachbarten myenterischen Neuronen, in denen es exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSPs) induziert und dadurch größere segmentale Kontraktionen auslöst.¹⁸³

Entsprechend seiner vielfältigen Wirkung kann Serotonin mit vielen unterschiedlichen Rezeptoren (5-HT₁ – 5-HT₇-Rezeptoren), die jeweils auf verschiedenen Zielgeweben lokalisiert sind, interagieren. Die Rezeptor-Subtypen 5-HT₅, 5-HT₆ und 5-HT₇ sind

primär im ZNS verteilt, während 5-HT₁ – 5-HT₄ und 5-HT₇-Rezeptoren an gastrointestinalen Vorgängen beteiligt sind.¹⁸⁴, ¹⁸⁵ Neuronale Serotoninrezeptoren können über inhibitorische (5-HT_{1A}) oder exzitatorische (5-HT₃, 5-HT₄) Signalkaskaden die Freisetzung von Neurotransmittern beeinflussen.¹⁸⁶ Hormonrezeptoren auf glatten Muskelzellen können in der Effektorzelle entweder zu einer Kontraktion (5-HT_{2A}) oder einer Relaxation (5-HT₄, 5-HT_{1p}) führen.¹⁸⁷ Im Folgenden konzentrieren sich die Ausführungen auf die für die vorliegende Studie relevanten Serotonin-Rezeptoren.

Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein ligandenabhängiger Kationenkanal und befindet sich vor allem auf neuronalen Strukturen. Auf myenterischen Neuronen führt er zu einer raschen Depolarisation, die zu einer gesteigerten Acetylcholin-Freisetzung aus cholinergen Neuronen und dadurch zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur führt.¹⁸⁸ Auf extrinsischen Neuronen führt die Bindung von Serotonin an 5-HT₃-Rezeptoren zur Vermittlung von Übelkeit an das ZNS. Dies entspricht dem Mechanismus, über den bestimmte Chemotherapeutika Übelkeit induzieren können: Diese Medikamente führen zu einer massiven Serotoninfreisetzung aus den EC-Zellen, das dann über Rezeptoren auf extrinsischen primär afferenten Neuronen zu dieser häufigen Nebenwirkung führt.¹⁸⁹

5-HT₄-Rezeptoren befinden sich ebenfalls vor allem auf neuronalen Strukturen mesenterischer Plexus und vermitteln prokinetische Effekte. Präsynaptische Rezeptoren sind an den Terminalen cholinergischer Neuronen lokalisiert und führen zu einer Verstärkung der Acetylcholin-Freisetzung und somit zu einer Potenzierung der synaptischen Transmission.¹⁹⁰ Durch seine präsynaptische Lokalisierung ist dieser Rezeptor-Subtyp auch an der Induktion peristaltischer Reflexe, der durch die Interaktion zwischen EC-Zellen und IPANs generiert wird, beteiligt.¹⁹¹

5-HT₁-Rezeptoren befinden sich vor allem auf hemmenden Motoneuronen des Plexus myentericus und generieren in der Effektorzelle eine langsame Depolarisierung. Die inhibitorische Wirkung dieser Neurone führt zu einer Relaxation der glatten intestinalen Muskulatur und einer Verlangsamung der Magenentleerung.

Die drei letztgenannten Rezeptoren stellen die momentan für das pharmakologische Interesse bedeutendsten Angriffspunkte dar, worauf in Abschnitt 2.3 näher eingegangen wird.

Die verschiedenen Wirkungen von Serotonin wurden bisher zwar mehrfach angedeutet, an dieser Stelle sollen dennoch die für diese Studie relevanten Effekte, nämlich die Auswirkungen auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und gastrointestinale Vorgänge zusammengefasst werden.

Zentral wird Serotonin in den Raphekernen der *Formatio reticularis* synthetisiert und freigesetzt und ist über die verschiedenen Rezeptoren in komplexer Weise in die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus integriert. Generell ergeben elektrophysiologische und neuropharmakologische Untersuchungen, dass Serotonin Wachheitsphasen fördert und sowohl den REM-Schlaf als auch den slow-wave-sleep (SWS) inhibiert. Diese Effekte konnten im Rahmen von Studien auch für verschiedene Rezeptoragonisten nachgewiesen werden, wobei eine Stimulation des 5-HT_{1A}-Rezeptors paradoxerweise zu einem Anstieg des REM-Schlafes führt. Die serotonergen Neurone des Raphekernes setzen das Hormon während der Wachheit in einem steady state frei, reduzieren diese Aktivität während des SWS und stellen sie während des REM-Schlafes nahezu vollständig ein.¹⁹² Die zentralen wachheitsfördernden Serotoninwirkungen sind dabei nicht direkt auf serotoninrezeptorbedingte intrazelluläre Signalkaskaden zurückzuführen, sondern oft durch eine konsekutiv veränderte Neurotransmission begründet. So führt beispielsweise die Aktivierung des 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptors zu einer gesteigerten Acetylcholinfreisetzung im präfrontalen Kortex und Hippocampus, die die gesteigerte Wachheit zumindest partiell erklären kann.¹⁹³ Ein Experiment von Nakamaru-Ogiso et al.¹⁹⁴ untersucht die Auswirkungen eines akuten Serotonin-Mangels auf den Schlaf-Wach-Rhythmus: Dabei zeigt sich nach enzymatischem Abbau der Tryptophan-Hydroxylase eine Destruktion des physiologischen Rhythmus und stattdessen eine Alternation jeweils minutenlanger Schlaf- und Wachheitsphasen. Diese ultradiane Rhythmik wird nach Ausgleich des Serotonindefizits wieder durch eine zirkadiane abgelöst. Die Beobachtung legt nahe, dass Serotonin neben der Induktion von Wachheit und Hemmung des Schlafes auch an der Generierung des zirkadianen Rhythmus beteiligt ist. Da dieser durch Neuronen des SCN bewirkt wird, nimmt Serotonin auch in dieser Struktur des ZNS eine wichtige Funktion ein. Barassin et al.¹⁹⁵ konnten zeigen, dass hier auch die Serotoninproduktion an den Ablauf von Helligkeit und Dunkelheit gebunden ist. Dabei ist das extrazelluläre Serotonin tagsüber nur gering

konzentriert und zeigt einen Hormonpeak zu Beginn der Dunkelheit, der bis zu deren Ende wieder auf die Ausgangskonzentration sinkt.

Bezüglich der gastrointestinalen Motilität kann das Hormon über exzitatorische Neuronen eine kontrahierende, als auch durch inhibitorische Neuronen eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur erzeugen. Nach Bindung an 5-HT_{1p} - und 5-HT₇-Rezeptoren auf IPANs generiert von den EC-Zellen produziertes Serotonin peristaltische Reflexantworten, die durch präsynaptische 5-HT₄-Rezeptoren auf intrinsischen primär afferenten Neuronen verstärkt werden können. Aufgrund seiner Lokalisation auf extrinsischen primär afferenten Nerven kommt ihm eine bedeutende Funktion bei der Chemosensitivität zu, da durch eine massive Serotonin-Produktion über diese Strukturen entsprechende Informationen ins ZNS vermittelt werden, was zu Übelkeit und Erbrechen führt.

Des Weiteren hat Serotonin auch Auswirkungen auf intestinale Sekretions- und Resorptionsvorgänge: Im Tiermodell führt eine dauerhafte subkutane Applikation des Hormons zu einem Anstieg der Sekretion im Ileum und einer Reduktion der Wasser- und Elektrolytresorption im Jejunum. Da sich diese Effekte durch den 5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten Ketanserin hemmen lassen, scheint dieser in der Mucosa lokalisierte Rezeptor an der sekretagen Wirkung von Serotonin beteiligt zu sein.¹⁹⁶ Dieser Mechanismus erklärt auch die Bedeutung des Hormons bei Karzinoid-Syndrom-induzierter Diarrhoe, bei der durch den Tumor große Mengen an Serotonin freigesetzt werden.

Die intestinalen Wirkungen von Serotonin sind übersichtshalber in Tabelle 2 dargestellt.

Class	Compounds	Effects	Clinical applications (potential)
5-HT ₃ receptor antagonists	Ondansetron Granisetron Alosetron Cilansetron	Slower small bowel transit Decreased intestinal secretion Decreased colonic tone Inhibition of colonic response to feeding Slower colonic transit	Diarrhea-predominant IBS
5-HT ₃ receptor agonists	MKC-733	Slower emptying of liquids Faster small bowel transit Stimulation of interdigestive phase 3	Not established (Constipation?)
5-HT ₄ receptor agonists	Tegaserod Prucalopride Renzapride Cisapride	Faster gastric emptying Enhanced gastric accommodation Faster small bowel and colonic transit Enhanced intestinal secretion (Decreased visceral sensitivity?)	Constipation-predominant IBS Chronic constipation (Functional dyspepsia?) (Gastroparesis?)
5-HT ₁ receptor agonists	Sumatriptan Busipirone R-137696	Enhanced gastric accommodation Slower gastric emptying Stimulation of interdigestive phase 3	Not established

Tabelle 2: Mechanismen und Wirkungen von 5-HT-Rezeptorliganden beim Menschen, aus Gershon et al.¹⁹⁷

Da Serotonin bei physiologischem pH-Wert positiv geladen ist, kann es nur schlecht biologische Membranen passieren. Daher wird seine Wirkung nach Bindung an die Rezeptoren erst beendet, indem es durch den spezifischen membranständigen Transporter SERT (Serotonin-Reuptake Transporter) in die Enterozyten aufgenommen wird. Der Darm verfügt über eine hohe Transportkapazität für Serotonin, hier exprimieren alle intestinalen Epithelzellen diesen Transporter.¹⁹⁸ Der Anteil postprandialen Serotonins, der in das Blut gelangt, wird über den gleichen Transportmechanismus in die Thrombozyten aufgenommen.¹⁹⁹ Auch im ZNS erfolgt die Wiederaufnahme über den SERT, der hier auf den Terminalen der serotonergen Neuronen lokalisiert ist, sodass diese in der Lage sind, ihr durch die Serotonin-Freisetzung initiiertes Signal selbst zu beenden.²⁰⁰

Intrazellulär wird Serotonin enzymatisch abgebaut, im ZNS über die Monoaminoxidase (MAO), im Darm über verschiedene Transferasen.²⁰¹

Im vorherigen Abschnitt wurde der Antagonismus von Serotonin und Melatonin bereits angedeutet und soll an dieser Stelle detaillierter beschrieben werden.

Durch relaxierende Effekte an der glatten Muskulatur verzögert Melatonin die Magenentleerung. Da dieser Effekt durch den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Ramosetron aufgehoben werden kann, scheint dieser Rezeptor an der motilitätshemmenden Wirkung von Melatonin beteiligt zu sein.²⁰² Eine Studie von Bubenik et al.²⁰³ untersucht den Einfluss von Melatonin auf durch Serotonin evozierte Kontraktionen in der glatten Muskulatur des Ileums: Dabei reduziert Melatonin den zuvor erzeugten Tonus der Muskulatur, zudem kann eine Prämedikation mit Melatonin den Serotonineffekt abschwächen. Diese Effekte konnten experimentell mit dem Serotonin-Rezeptor-Antagonisten Methysergid nicht erzielt werden, daher agiert Melatonin hinsichtlich dieser Wirkung möglicherweise weniger über einen Antagonismus an Serotonin-Rezeptoren als eher durch Inhibition serotonerger Neurone via MT-Rezeptoren.²⁰⁴ Des Weiteren scheint ein Feedback-Mechanismus zu existieren, durch den die Konzentrationen der Hormone einander beeinflussen und kompensieren.²⁰⁵ Diese Annahme wird durch neuere Studien gestützt, in denen gezeigt werden konnte, dass Melatonin die Wiederaufnahme von Serotonin in die Enterozyten durch Hemmung des SERT sowie die Tachykinin-vermittelte Serotoninfreisetzung aus der Mucosa über MT₃-Rezeptoren hemmt.^{206, 207}

2.2.1 Serotoninstoffwechsel bei D-RDS

Ebenso wie für Melatonin werden beim Reizdarmsyndrom auch Veränderungen im Serotoninstoffwechsel als ätiologischer Faktor in Betracht gezogen. Dazu wurden in mehreren Studien verschiedene Ebenen des Serotonin-Kreislaufs untersucht.

Bearcroft et al.²⁰⁸ zeigten, dass die postprandialen Serum-Serotoninkonzentrationen bei Patienten mit Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom signifikant erhöht sind und dieser Hormonpeak im Vergleich zu gesunden Probanden zusätzlich länger andauert. Patienten mit Obstipations-prädominantem Reizdarmsyndrom hingegen weisen nach der Nahrungsaufnahme eher erniedrigte Serotoninkonzentrationen im Serum, jedoch

erhöhte Werte innerhalb der Thrombozyten auf.²⁰⁹ Ausgehend von diesen Ergebnissen wäre für diese Unterschiede sowohl eine Veränderung der Serotoninfreisetzung aus den intestinalen EC-Zellen als auch der Aufnahme des Hormons durch den SERT auf Thrombozyten kausal möglich.

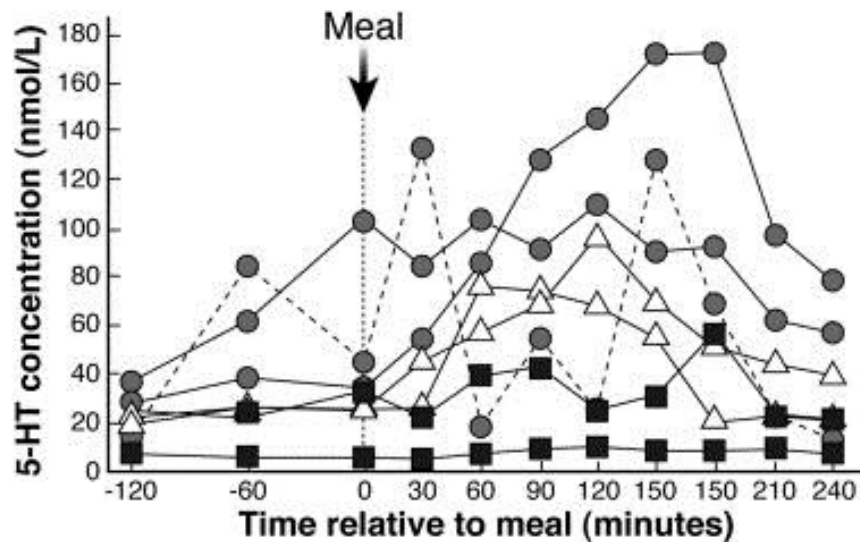


Abbildung 4: Serotoninkonzentration im Serum nach einer standardisierten Mahlzeit bei Patienten mit Obstipations (■)- und Diarrhoe (●)-prädominantem Reizdarmsyndrom und gesunden Probanden (▲). Aus Gershon et al.²¹⁰

Während des Fastens zeigen sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei beiden Subformen des RDS erhöhte Serotoninkonzentrationen im Blut, wobei diese Differenz bei Diarrhoe-Prädominanz stärker ausgeprägt ist. Die gleiche Studie ergab auch eine bei Reizdarmsyndrompatienten verringerte Ausscheidung des Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin.²¹¹ Bei diesen Ergebnissen ist letztlich noch unklar, ob sie Ursache oder Folge der intestinalen Motilitätsveränderung darstellen.

Abgesehen von den der Serum- und Urinkonzentrationen ergeben sich auch intestinale Unterschiede. Coates et al.²¹² beschreiben bei Reizdarmsyndrompatienten neben einem verringerten Serotoningehalt der rektalen Mucosa im Vergleich zu Gesunden eine zusätzliche Reduktion der Tryptophan-Hydroxylase-1-mRNA und der SERT-mRNA sowie eine Verringerung der SERT-Immunoreaktivität.

Uneinig scheint man sich in Bezug auf die Anzahl der enterochromaffinen Zellen zu sein. Während manche Autoren über eine erhöhte Anzahl von EC-Zellen bei

Reizdarmsyndrompatienten berichten, konnten andere keinen Unterschied zur Mucosa gesunder Probanden feststellen.^{213, 214}

Die bereits angedeutete veränderte Expression des SERT ist Gegenstand vieler Studien zur Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms. Nachdem Patienten mit D-RDS erhöhte postprandiale Serumkonzentrationen (s. Abbildung 4) und Patienten mit C-RDS einen gesteigerten Serotoningehalt innerhalb der Thrombozyten aufweisen, liegt die Annahme eines Defektes im SERT oder einer reduzierten SERT Expression bei der Diarrhoe-prädominanten Form der Erkrankung nahe. Eine Untersuchung des Transporters auf der Membran von Thrombozyten von Bellini et al.²¹⁵ ergab eine geringere Dichte und schlechtere Bindungsaffinität des SERT und somit eine reduzierte Serotoninaufnahme in die Zellen bei Patienten mit D-RDS im Vergleich zu Gesunden. Verschiedene Studien kamen bei dem Versuch, eine Korrelation zwischen Polymorphismen entsprechender genregulatorischer Regionen und dem Reizdarmsyndrom zu etablieren teilweise zu gegensätzlichen Ergebnissen, eine Metaanalyse von Kerhoven et al.²¹⁶ konnte letztlich jedoch keine eindeutige Assoziation feststellen.

2.3 Bisherige Studien zu Serotonin in der RDS-Therapie

Das im Gastrointestinaltrakt primär in den EC-Zellen und zu einem geringen prozentualen Anteil auch in serotonergen Neuronen synthetisierte Serotonin ist ein wichtiger Mediator für motorische, sensorische und sekretorische Vorgänge. Die unterschiedlichen Rezeptoren stellen jeweils pharmakologische Zielstrukturen in der Therapie gastrointestinaler Störungen, darunter auch des Reizdarmsyndroms, dar (s.a. Tabelle 2).

Der Wirkstoff Alosetron ist neben Ondansetron und Granisetron einer von drei 5-HT₃-Rezeptorantagonisten. Die Antagonisierung dieses Rezeptors auf intrinsischen primär afferenten Neuronen führt zu einer Inhibition peristaltischer und sekretorischer Reflexe. Durch eine Verringerung der Aktivierung sensorischer Neuronen wird die Schmerzweiterleitung ins ZNS gehemmt und die viszerale Sensitivität somit reduziert. In Studien erweist sich Alosetron als effektiv in der Behandlung des Diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndroms: Eine tägliche Dosis von 2 mg kann abdominelle Schmerzen und die Häufigkeit von Diarrhoe signifikant senken und führt zudem zu

einer Festigung der Stuhlkonsistenz und Verringerung der Stuhlfrequenz.²¹⁷ In einer Studie von Camilleri et al.²¹⁸ ergab sich eine Dosierung von 1 mg am Tag als am effektivsten ohne Verbesserung des Outcomes bei weiterer Steigerung der Dosis. Interessanterweise ließen sich die Effekte vor allem bei weiblichen Probanden beobachten, wohingegen Männer keine signifikante Besserung im Vergleich zur Placebogruppe berichteten. In Kapitel 1.3 wurde bereits eine nahrungsabhängige und in Studien durch Lipidapplikation induzierte Hypersensitivität erwähnt. Die Antagonisierung des 5-HT₃-Rezeptors durch Alosetron konnte die Reduktion der Toleranzgrenzen für abdominelle Schmerzen und Darmgase aufgrund der Lipidinfusion verhindern, was eine Beteiligung dieser Rezeptorklasse am gastrokolischen Reflex (s.o.) nahelegt.²¹⁹ Aufgrund schwerer Nebenwirkungen wie starker Obstipation und ischämischer Colitis wurde der Wirkstoff vom Hersteller vom Markt genommen und ist daher in Deutschland nicht zur Behandlung des Reizdarmsyndroms zugelassen.²²⁰

Auch für Ondansetron und Granisteron, die heute primär in der Prophylaxe und Behandlung Chemotherapie-induzierter Übelkeit eingesetzt werden, konnten positive Effekte auf Reizdarmsymptome nachgewiesen werden.²²¹ Ondansetron führt zu einer Verlängerung der intestinalen Transitzeit und einer Reduktion peristaltischer Reflexantworten auch bei gesunden Probanden und verbessert bei Reizdarmsyndrompatienten die Stuhlkonsistenz.²²² Postprandiale intravenöse Applikation von Granisetron verringert dosisabhängig die rektale Sensitivität sowie die motorische Aktivität im Rektum mit folglich reduziertem Defäkationsdrang.²²³

Ebenso stellt der 5-HT₄-Rezeptor eine pharmakologisch relevante Zielstruktur in der RDS-Therapie dar. Der Agonist Tegaserod wird hier v.a. Bei der Obstipationsprädominanten Form eingesetzt. Durch Interaktion mit entsprechenden Rezeptoren auf IPAN soll der Wirkstoff einerseits die Sensitivität im Kolon reduzieren und durch Bindung an präsynaptische 5-HT₄-Rezeptoren die Freisetzung von Neurotransmittern (v.a. Acetylcholin) stimulieren, was zu einer Verstärkung von Peristaltik und Sekretion führt.²²⁴ Neben der Interaktion mit 5-HT₄-Rezeptoren antagonisiert Tegaserod bei gleichen Dosierungen auch 5-HT_{2B}-Rezeptoren, sodass die antinozizeptiven Effekte dieses Wirkstoffs möglicherweise auch über diese Rezeptorklasse vermittelt werden können.²²⁵ Aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bleibt der Einsatz von Tegaserod

Frauen unter 55 Jahren mit Obstipations-prädominantem Reizdarmsyndrom ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren vorbehalten.²²⁶

Da Neu-P11 unter anderem einen 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Agonisten sowie einen 5-HT_{2B}-Antagonisten darstellt, soll an dieser Stelle auch auf bisherige pharmakologische Studien zu diesen Rezeptorklassen in Bezug auf das Reizdarmsyndrom eingegangen werden. Über sogenannte 5-HT_{1P}-Rezeptoren löst Serotonin auf intestinalen Neuronen eine langsame Depolarisation aus. Diese sind vor allem auf inhibitorischen Neuronen des Plexus myentericus lokalisiert und führen über einen nitrogenen Mechanismus zu einer Hemmung der Muskelkontraktion.²²⁷ Der 5-HT_{1P}-Agonist Sumatriptan führt zu einer Relaxation der intestinalen Muskulatur und somit zu einer Verzögerung der Magenentleerung.²²⁸ Bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie reduziert Sumatriptan nahrungsbezogene Symptome, wie etwa ein verfrühtes Sättigungs- und schnelles Völlegefühl.²²⁹ Der Wirkstoff Buspiron ist ein nicht-selektiver 5-HT₁-Agonist, der vor allem in der Pharmakotherapie von Panikstörungen seinen Einsatz findet. Aufgrund seines Agonismus führt er im Gastrointestinaltrakt zu einer dosisabhängigen Relaxation des Magenfundus und einer verzögerten Magenentleerung bei Gesunden und verbessert die Beschwerden bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie.²³⁰ Der 5-HT_{1A}-Agonist R-137696 führt bei gesunden Probanden zwar zu einer Relaxation des proximalen Gastrointestinaltrakts, konnte sich aber in einer Studie zum Einsatz bei funktioneller Dyspepsie und viszeraler Hypersensitivität hinsichtlich einer globalen Beschwerdebesserung nicht gegenüber einem Placebo profilieren.²³¹

2.4 Bisherige Studien zu Melatonin in der RDS-Therapie

Aufgrund seiner vielseitigen positiven Eigenschaften und Wirkungen wurde Melatonin bisher bereits für die Therapie oder Prävention verschiedenster Erkrankungen, wie z.B. AIDS, Morbus Alzheimer, Autismus, Krebs, Katarakt, Depressionen, Diabetes, Epilepsie, Herzerkrankungen, Schlafstörungen, Jet Lag, Parkinson etc. eingesetzt.^{232, 233}

In Kapitel 2.1 wurde bereits auf die physiologische Bedeutung von Melatonin für die gastrointestinale Motilität und Sekretionsvorgänge eingegangen. Der bei Reizdarmsyndrompatienten möglicherweise veränderte Hormonstoffwechsel legt nahe, Melatonin auch bei deren Therapie zu verabreichen.

In bisherigen Untersuchungen konnten hier klinisch signifikante Erfolge erzielt werden. In einer Studie von Song et al.²³⁴ erhielten Reizdarmsyndrompatienten, die zudem an Schlafstörungen litten, über einen Zeitraum von zwei Wochen 3 mg Melatonin vor dem Schlafengehen. Unter dieser Behandlung reduzierten sich die abdominellen Schmerzen und die Schmerztoleranzgrenze (rectal pain threshold) konnte im Vergleich zur Placebogruppe erhöht werden. Hinsichtlich der Stuhlform und -frequenz, der psychischen Umstände (Angstzustände, Depression) und der Schlafparameter (Schlafdauer, -effizienz, Einschlafzeit, Anzahl des nächtlichen Erwachens, Auswirkungen auf REM- und non-REM-Schlaf) wurden keine Veränderungen festgestellt. Eine weitere Studie aus Indien, in deren Rahmen Reizdarmsyndrompatienten ebenfalls mit 3 mg Melatonin, aber für die Dauer von acht Wochen behandelt wurden, ergab neben der Verbesserung der Reizdarmsymptome sowie extraintestinaler Beschwerden (z.B. Übelkeit, Rückenschmerzen, urogenitale Dysfunktionen, u.a.) zudem eine Steigerung der Lebensqualität.²³⁵ Lu et al.²³⁶ stellten in einer Studie mit 17 weiblichen Reizdarmsyndrompatientinnen sogar eine Verbesserung von Schlafqualität, Angstzuständen und Depression fest, allerdings wies auch die Kontrollgruppe ähnliche Veränderungen der entsprechenden Scores auf.

Bezüglich der gastrointestinalen Wirkungen sind auch die antiinflammatorischen Melatonineffekte von Bedeutung. Diese beruhen unter anderem auf einer Inhibition der Expression von TNF sowie einer Stimulation der Synthese antiinflammatorischer Zytokine, wie IL-2, -6 und -12 (s.a. Abschnitt 2.1).²³⁷ Konturek et al.²³⁸ konnten zeigen, dass eine Tryptophan-freie Diät mit konsekutivem Melatonindefizit im Tiermodell die Heilung gastraler Ulcera verzögert und führten dies v.a. auf eine Hemmung der Expression von NFκB und TNFα zurück.

Hinsichtlich der Sicherheit sind derzeit keine ausreichenden Langzeitstudien vorhanden, daher handelt es sich bei möglichen Nebenwirkungen primär um Hypothesen. Theoretische toxische Wirkungen und Kontraindikationen, die bisher von Autoren beschrieben wurden umfassen u.a. ein erhöhtes Thromboserisiko, kanzerogene Effekte, negative Auswirkungen auf Autoimmunerkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit, etc. In einer randomisierten Studie von Seabra et al.²³⁹ erhielten 40 freiwillige Probanden abends über einen Zeitraum von vier Wochen entweder 10 mg Melatonin (n=30) oder ein Placebo (n=10), um die Toxizität einer Melatonintherapie zu eruieren. Hier konnte

zwischen beiden Gruppen kein Unterschied im Hinblick auf polysomnographische Parameter und verschiedene untersuchte Blutwerte erhoben werden, zudem wurden keine Nebenwirkungen von den Probanden berichtet.

3. Vorstellung des Wirkstoffs

3.1 Entwicklung

Neu-P11 (Piromelatine) ist ein Melatonin-Agonist und wurde von Neurim Pharmaceuticals in Tel-Aviv, Israel entwickelt. Derzeit befindet sich der Wirkstoff in klinischer Erprobung hinsichtlich seiner Effizienz in der Behandlung von Schlaf- und Angststörungen, Depression und Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom.

3.2 Struktur und pharmakologische Eigenschaften

Neu-P11 ($C_{12}H_{16}N_2O_4$, N-[2-(5-methoxy-indol-3-yl)-ethyl]-4-Oxo-4H-pyran-2-carboxamide) unterscheidet sich von Melatonin ($C_{13}H_{16}N_2O_2$) durch zwei Sauerstoffatome.

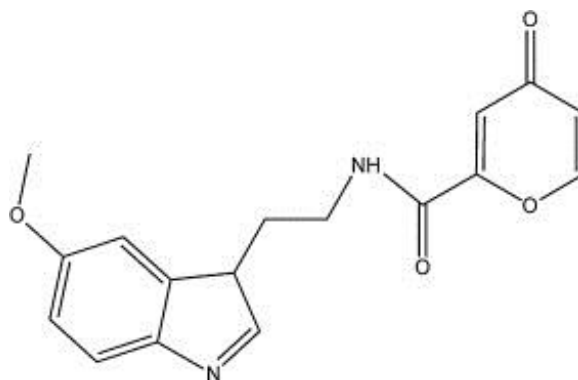


Abbildung 5: Strukturformel Neu-P11, aus Oertel et al.²⁴⁰

Der Wirkstoff weist eine schnelle maximale Konzentration (T_{\max}) sowie eine kurze Halbwertszeit (Half-life, HWZ) – jedoch für die Wirksamkeit wichtige und längere HWZ als Melatonin selbst – auf und akkumuliert nicht im Organismus.²⁴¹

	Binding affinity (K_i , nM)				T_{\max} (h)	Half-life (h)
	MT1	MT2	5-HT _{1D}	5-HT _{1A}		
Melatonin	0,081	0,383	-	-	0,3 – 2,0	0,5
Neu-P11	22,00	34,00	150,0	1110	0,8 – 1,3	1,5 – 3,0

Tabelle 3: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von Melatonin und Neu-P11, aus He et al.²⁴²

3.3 Metabolismus

Der Metabolismus von Neu-P11 ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Eine erste Erforschung der Verstoffwechselung des Wirkstoffs, in deren Rahmen der Urin freiwilliger Probanden nach oraler Aufnahme von 200 mg Neu-P11 mittels Tandem-Massenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit UV-Detektion auf Neu-P11-Metaboliten untersucht wurde, liegt von Oertel et. al.²⁴³ vor. Die renal ausgeschiedenen Hauptmetaboliten stellen das sulfatierte 6OH-Neu-P11 sowie das sulfatierte demethylierte Neu-P11 dar. Andere glucuronidierte oder unkonjugierte Abbauprodukte scheinen nur in geringerem Ausmaß synthetisiert zu werden.

3.4 Rezeptoren und Wirkung

Neu-P11 ist ein Melatonin-Agonist und rezeptorabhängig ein Serotonin-Agonist bzw. -Antagonist. Der Wirkstoff bindet mit hoher Affinität an MT₁-, MT₂- und MT₃-Rezeptoren, agonisiert Serotonin an 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren und ist zusätzlich ein 5-HT_{2B}-Antagonist.

Trotz bisher begrenzter Datenlage zur Wirkung von Neu-P11 können durch Studien mit anderen Agonisten bzw. Antagonisten an diesen Rezeptoren erwartete Effekte des Wirkstoffs formuliert werden.

Über die Melatoninrezeptoren kann Neu-P11 als Agonist sowohl auf peripherer als auch auf zentralnervöser Ebene wirken. Die Melatoninwirkungen im Gastrointestinaltrakt wurden in Kapitel 2.1 bereits vorgestellt. Über MT₂-Rezeptoren wird bei ausreichend hoher Dosierung eine Hemmung der Kontraktion der glatten Darmmuskulatur erzielt, was zu einer Reduktion der Peristaltik mit Senkung der Stuhlfrequenz führen kann. In bisherigen Studien zu Melatonin bei Reizdarmsyndrompatienten konnte dieser Effekt zwar noch nicht nachgewiesen werden, die zusätzliche Interaktion von Neu-P11 mit Serotonin-Rezeptoren und die im Vergleich zu Melatonin unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften könnten sich jedoch in dieser Hinsicht positiv auswirken.²⁴⁴

Melatoninrezeptoren kommt auch eine wichtige Bedeutung in Bezug auf die Ionen- und Wassersekretion im GIT zu. Im Tiermodell führt Melatonin bei gesunden Mäusen zu einem erhöhten Wassergehalt der Fäces, hemmt jedoch die Prostaglandin-E₂- und Nitroprussid-induzierte Elektrolytsekretion im Kolon.²⁴⁵ Bei Reizdarmsyndrompatienten zeigt Melatonin bislang keinen signifikanten Einfluss auf die Stuhlkonsistenz, die Auswirkung von Neu-P11 bleibt daher abzuwarten.

Allerdings konnte bei entsprechenden Patienten eine Verbesserung der Schmerztoleranzgrenzen sowie eine Verringerung abdomineller Schmerzen durch Melatonin erzielt werden. Durch den Agonismus können diese Effekte auch von Neu-P11 erwartet werden.

Die Interaktion mit verschiedenen Serotoninrezeptoren eröffnet Neu-P11 im Gegensatz zu Melatonin ein zusätzliches Wirkspektrum.

Hier agiert der Wirkstoff als Agonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor, der auf nitrogenergen Neuronen des Gastrointestinaltrakts lokalisiert ist. Flesinoxan, ein selektiver 5-HT_{1A}-Agonist, induziert über vagale Mechanismen eine Relaxation der Magenmuskulatur und senkt die gastrale Sensitivität, daher kann auch Neu-P11 über diesen Pathway zu einer Beschwerdeverbesserung der Reizdarmsymptome führen.^{246, 247} Der 5-HT_{1D}-Rezeptor scheint vor allem präsynaptisch lokalisiert zu sein und die Transmitterfreisetzung serotonerger Neurone zu modulieren. Pullar et al.²⁴⁸ konnten zeigen, dass eine Antagonisierung an diesem Rezeptor zu einem verstärkten Serotonin-Release führt, während die Bindung eines Agonisten diese verringert. Durch Neu-P11 sollte die Hormonfreisetzung folglich reduziert und motilitätsstimulierende Effekte von Serotonin somit gesenkt werden.

Im Tiermodell konnte für 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren eine kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Magens nachgewiesen werden.²⁴⁹ Die nicht-selektiven Antagonisten dieser Rezeptoren Mianserin und Cyproheptadin hatten in bisherigen Untersuchungen jedoch keinen Effekt auf die Compliance der gastralen Muskulatur und die viszerale Hypersensitivität.²⁵⁰ Allerdings ist der 5-HT_{2B}-Rezeptor sowohl auf peripherer als auch auf zentraler Ebene an der Nozizeption beteiligt. Studien zeigen, dass die Applikation von 5-HT_{2B}-Agonisten eine Hyperalgesie für mechanische Stimuli induziert, die durch Antagonisierung des Rezeptors gehemmt werden kann.²⁵¹ Diese schmerzfördernde Wirkung wird durch eine Untersuchung von Cervantes-Durán et al.²⁵² bestätigt, in deren Rahmen eine Serotonin-Agonisierung am 5-HT_{2B}-Rezeptor die Formalin-induzierte Nozizeption verstärkt, während Rezeptorantagonisten diesem Effekt vorbeugen. Neu-P11 könnte daher durch seinen Antagonismus am 5-HT_{2B}-Rezeptor zu einer Reduktion abdomineller Schmerzen beitragen.

3.5 Bisherige Studien zu Neu-P11

Als Melatonin-Agonist wurde Neu-P11 vor allem für Patienten mit Schlafstörungen entwickelt und zeigt in darauf bezogenen bisherigen Studien sowohl im Tiermodell als auch in klinischen Phase-I-Studien eine schlafinduzierende Wirkung. Dabei reduziert Neu-P11 die Einschlafdauer und verlängert die Gesamtschlafzeit, senkt die Anzahl nächtlichen Erwachens und fördert die Entstehung des Slow-Wave-Sleep. Zusätzlich

konnte aufgrund einer Erhöhung des Scores auf der Stanford Sleepiness Scale eine sedierende Komponente erhoben werden.^{253, 254}

Auf dem Gebiet neurodegenerativer Erkrankungen erweist sich Neu-P11 als erfolgversprechend im Hinblick auf Morbus Alzheimer. Der Wirkstoff verbessert die Gedächtnisleistung von Probanden, die nach dessen Applikation bessere Ergebnisse beim Memory-Spiel erzielen. Ähnliche Effekte konnten auch mit Melatonin erreicht werden, jedoch nur wenn die Wirkstoffadministration nachmittags erfolgte. Im Tiermodell führt eine intrahippocampale Injektion von A β -Proteinen zu einem lokalen Zellverlust mit konsekutiver Reduktion von Lernbereitschaft und Gedächtnisfunktionen, was ein Modell für die Genese des Morbus Alzheimer darstellt. Im Gegensatz zu Melatonin kann Neu-P11 diesen evozierten Zellverlust und die kognitive Einschränkung verringern.²⁵⁵

Auch in psychiatrischer Hinsicht erweist sich Neu-P11 durch seine antidepressive und anxiolytische Wirkung als vorteilhaft. Eine chinesische Studie aus dem Jahr 2010 vergleicht die Auswirkungen von Neu-P11 mit den Effekten von Melatonin während der Durchführung verschiedener psychologischer Versuche am Tiermodell.²⁵⁶ Hier konnte sich Neu-P11 positiv auf das Outcome beim Learned-Helplessness-Test und im Forced-Swim-Test zur Erklärung depressiver Symptome sowie im Elevated-Plus-Maze-Test zur Verifizierung von Angst auswirken. In dieser Studie zeigt Neu-P11 keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, sondern eine glockenförmigen Kurve, bei der eine Dosis von 50 mg/kgKG niedrigeren und höheren Konzentrationen überlegen ist. Dieses Phänomen kann zum einen durch eine Down-Regulationen von Melatonin-Rezeptoren ab einer bestimmten Dosierung bedingt sein oder an einer Interaktion des Wirkstoffs mit anderen, nicht genauer in Betracht gezogenen Transmittersystemen, die das Verhalten der Versuchstiere modulieren, liegen. Zudem weist Neu-P11 einige Unterschiede zu Melatonin hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf: Im Forced-Swim-Test ist seine Wirkung unabhängig vom Modus der Administration (einzeln oder wiederholt) und entfaltet seine antidepressive Wirkung hier sowie anxiolytische Effekte im Elevated-Maze-Plus-Test unabhängig von der Tageszeit der Applikation. Diese Unterschiede können auf verschiedenen Ebenen begründet sein: Zum einen agiert Neu-P11 mit höherer Affinität an Serotonin-Rezeptoren als Melatonin. Auch ist noch nicht ausreichend erforscht, ob etwaige Neu-P11-Metaboliten ebenfalls über antidepressive oder anxiolytische

Eigenschaften verfügen. Darüber hinaus weist Neu-P11 im Gegensatz zu Melatonin eine längere Halbwertszeit auf, die die Wirksamkeit begünstigen kann.

Neben der Interaktion mit Melatoninrezeptoren ist die Wirkung von Neu-P11 auf psychiatrischer Ebene auch durch eine Beeinflussung des Gamma-Aminohydroxy-Buttersäure(GABA)-Stoffwechsels möglich. Die Applikation von Melatonin führt zu einem gesteigerten GABA-Umsatz und verschiedene Studien zeigen, dass GABA-mimetische Wirkstoffe antidepressive und anxiolytische Wirkungen aufweisen.^{257 258}

Zuletzt verbessert Neu-P11 im Tiermodell die Insulinsensitivität und begünstigt das metabolische Profil. In einer Studie von She et. al²⁵⁹ wurde der Wirkstoff über einen Zeitraum von acht Wochen intraperitoneal in übergewichtige Ratten appliziert. Dabei zeigte sich eine Verhinderung weiterer Gewichtszunahme sowie der Ablagerung abdominalen Fettes ohne Beeinflussung der Nahrungsaufnahme. Des Weiteren wirkte sich Neu-P11 positiv auf die Plasmakonzentrationen von Glukose, Gesamtcholesterin und Triglyzeriden bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterins aus.

3.6 Präklinische Studien bei Reizdarmsyndrompatienten

Bisher wurden zwei präklinische Studien zur Effizienz von Neu-P11 bei Reizdarmsymptomen durchgeführt. Aus diesen ergibt sich, dass der Wirkstoff zu einer Reduktion abdominalen Schmerzen führt, was für verschieden induzierte Schmerzformen (intrakolische Applikation von Öl-Senf, intraperitoneale Administration von Essigsäure und rektale Infusion von Capsaicin) nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich führt Neu-P11 zu einer Verlangsamung der gastrointestinalen Motilität und folglich der Darmentleerung. Diese Effekte sind im Vergleich zu Melatonin stärker ausgeprägt.

3.7 Mögliche Nebenwirkungen

Der Hersteller gibt folgende mögliche Nebenwirkungen an:

Sehr häufig (> 10%):	Kopfschmerzen
Häufig (1 – 10%):	Schwindel, Mundtrockenheit
Gelegentlich (0,1 – 1%):	keine
Selten (0,01 – 0,1%):	keine

Aufgrund bisher weniger klinischer Studien zu Neu-P11 sind noch keine ausreichenden Erfahrungswerte hinsichtlich der Nebenwirkungen vorhanden.

Im Rahmen zweier klinischer Phase-I-Studien mit insgesamt 57 freiwilligen Probanden über 1 – 6 Tage zeigte der Wirkstoff sowohl bei einmaliger als auch bei wiederholter Verabreichung eine gute Verträglichkeit. In der klinischen Erststudie am Menschen (FIH, First in Human Study) in Deutschland erhielten 32 männliche Probanden im Rahmen einer Single ascending dose study (SAD) jeweils einzelne Dosen von 5 – 200 mg Neu-P11, die sich als ungefährlich und gut verträglich zeigten. Es traten keine Serious Adverse Events (SAE, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen, Definition s.u.) auf und von den insgesamt 12 berichteten Adverse Events (unerwünschte Nebenwirkungen) wurden nur sechs (vier Fälle leichter Kopfschmerzen, ein Fall moderater Kopfschmerzen und ein Fall leichter Mundtrockenheit) auf die Behandlung mit Neu-P11 zurückgeführt. Alle dieser Fälle erholten sich spontan ohne Medikation.

Im Anschluss an die FIH wurde eine Phase-Ib-Studie an 25 Patienten mit Schlafstörungen durchgeführt. Bei dieser Multiple Ascending Dose Study (MAD) erhielten die Patienten mehrere aufsteigende Dosierungen von 2, 5, 20 und 50 mg Neu-P11 über einen Zeitraum von sechs Tagen, um die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Wirkstoffs zu erheben. Auch hier zeigte sich eine gute Verträglichkeit des Medikaments: Keiner der Teilnehmer berichtete über Serious Adverse Events, ein Proband schied aufgrund eines Adverse Events von Verhaltensauffälligkeiten mit begleitender Verwirrung und Somnolenz bei einer Dosierung von 5 mg Neu-P11 aus der Studie aus. 22 Teilnehmer berichteten über insgesamt 82 Adverse Events, von denen sechs als sicher, 20 als möglicherweise, neun als unwahrscheinlich und 47 als nicht mit der Therapie assoziiert klassifiziert wurden.

Die meisten Adverse Events waren leichter oder moderater Intensität und umfassten vor allem Kopfschmerzen bei einer Dosierung von 50 mg Neu-P11. Bezüglich der Vital-, Labor- und EKG-Parameter wurden keine dosisabhängigen Veränderungen festgestellt.

Melatonin selbst zeigte in der bereits zitierten Studie von Lekha et al.²⁶⁰ bei einer Dosierung von 3 mg bei zwei von 18 Teilnehmern das Auftreten von Schläfrigkeit, ein weiterer Patient berichtete von einer Reduktion der Libido. In einer Untersuchung von Song et al.²⁶¹ erhielten 40 Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen 3 mg Melatonin am Abend, bei der keiner der Teilnehmer über Nebenwirkungen berichtete.

Der Melatoninagonist Tasimelteon zeige bei einer Studie zum Einsatz bei Schlafstörungen bei Dosierungen von 20, 50 und 100 mg jeweils keine signifikanten Unterschiede für das Auftreten von Nebenwirkungen und Adverse Events im Vergleich zum Placebo.²⁶²

4. Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Die bisherige Therapie des Reizdarmsyndroms gestaltet sich aufgrund der multifaktoriellen und individuell unterschiedlichen Genese oft schwierig. In Kapitel 1.7 wurden die aktuellen Möglichkeiten und Empfehlungen im Hinblick auf Life-Style-Modifikation über medikamentöse Therapie bis hin zu psychiatrischen Ansätzen bereits dargelegt. Trotz mannigfaltiger Optionen bewerten 40% aller Reizdarmsyndrompatienten ihr Therapieregime als nicht effektiv hinsichtlich einer signifikanten Verbesserung ihrer Beschwerden.

Es ist bekannt, dass sowohl Melatonin als auch Serotonin neben ihrem Vorkommen im ZNS auch eine große Rolle im Gastrointestinaltrakt spielen und hier an der Regulation von Motorik und Sekretion beteiligt sind. Verschiedene Studien zeigen, dass der Stoffwechsel dieser Hormone bei Reizdarmsyndrompatienten verändert zu sein scheint und gehen bei der Diarrhoe-prädominanten Form vor allem von einem Melatonindefizit und einer Erhöhung zumindest des postprandialen Serotonins aus. Diese Annahmen legen Melatonin- und Serotonin-Rezeptoren als pharmakologischen Ansatzpunkt nahe.

Die vorliegende Studie soll nun die Auswirkungen des Melatonin-Agonisten Neu-P11 auf die Beschwerden von Patienten mit Reizdarmsyndrom mit einem Placebo

vergleichen und die Effekte des Wirkstoffs auf individuelle Reizdarmsymptome und deren Schweregrad, sowie auf die krankheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Schlafqualität auswerten.

Erfolgversprechend im Vergleich zu klassischen Melatoninpräparaten ist bei diesem Medikament neben der längeren Halbwertszeit, die zu einer Verbesserung der Effekte beitragen kann, vor allem die zusätzliche Interaktion mit Serotonin-Rezeptoren. Ergibt sich hier ein klinisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Placebogruppe, stellt der Wirkstoff Neu-P11 einen neuen pharmakologischen Ansatzpunkt in der Therapie des Reizdarmsyndroms dar und kann im Rahmen einer größer angelegten klinischen Phase-III-Studie an einem umfassenderen Patientenkollektiv getestet werden.

5. Material und Methodik

5.1 Studienziel

Mithilfe der durchgeführten Studie sollte geprüft werden, ob der Melatonin-Agonist Neu-P11 eine wirksame und verträgliche medikamentöse Behandlungsoption in der Therapie des Diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndroms darstellt und ob durch diesen Wirkstoff eine signifikante Verbesserung der Symptome im Vergleich zur Placebogruppe erzielt werden kann.

5.2 Studienhypothesen

5.2.1 Nullhypothese

Der Wirkstoff Neu-P11 weist in der Therapie des Diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndroms über einen Zeitraum von vier Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich abdomineller Beschwerden (IBS-VAS, IBSSS), der Stuhlform (Bristol Stool Scale) und -frequenz, der krankheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) sowie der Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index) im Vergleich zum Placebo auf.

5.2.2 Alternativhypothese

Der Wirkstoff Neu-P11 weist in der Therapie des Diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndroms über einen Zeitraum von vier Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Veränderung abdomineller Beschwerden (IBS-VAS, IBSSS), der Stuhlform (Bristol Stool Scale) und -frequenz, der krankheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) sowie der Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index) im Vergleich zum Placebo auf.

5.3 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte klinische Phase-II-Studie, die der Überprüfung der Wirksamkeit,

der Verträglichkeit und der geeigneten Therapiedosis des Wirkstoffs dient. Nach dem Screening zur Überprüfung der Eignung der Studienteilnehmer mithilfe definierter Ein- und Ausschlusskriterien (s. Anhang) unterliefen die Probanden eine ein- bis zweiwöchigen Wash-Out-Phase von bisheriger medikamentöser Therapie bezüglich des Reizdarmsyndroms. Daraufhin wurden die Teilnehmer randomisiert und in ein 1:1-Verhältnis aufgeteilt, um anschließend über einen Zeitraum von vier Wochen entweder den Wirkstoff Neu-P11 in einer Dosierung von 20 mg am Abend (n=20) oder ein optisch identisches Placebo (n=20) zu erhalten. Sollte nach einer Teilnahmedauer von zwei Wochen noch keine Wirkung eingetreten sein, hatten die Probanden die Möglichkeit, die Dosis der Medikation für die verbleibenden zwei Wochen von 20 mg auf 40 mg zu verdoppeln.

Studienphase	Wash out	Behandlungsphase				
Woche/Dauer	1 – 2 Wochen	1	2	3	4	
Studientermine	Screening	Visite 1	Telefonvisite 1	Visite 2	Telefonvisite 2	Visite 3

Tabelle 4: Schematische Übersicht des Studiendesigns

5.4 Studienablauf

	Screening	Visite 1	Telefonvisite 1	Visite 2	Telefonvisite 2	Visite 3
Screeningprozeduren						
Informed Consent	X					
Studieneignung	X					
Med. Vorgeschichte	X					
Rome III Kriterien	X					
Erklärung des Wash-Out	X					
Randomisierung		X				
Sicherheitsparameter						
Vitalparameter	X	X		X		X
Körperl. Untersuchung	X					
Schwangerschaftstest		X				
Fragebögen zur Auswertung der Wirksamkeit						

5. Material und Methodik

Global Relief Question			X	X	X	X
IBS VAS		X	X	X	X	X
IBSSS		X		X		X
Bristol Stool Scale		X	X	X	X	X
IBS QoL		X		X		X
PSQI		X		X		X

Tabelle 5: Tabellarische Ansicht des Studienablaufs

Zu Beginn der Studie unterliefen die Teilnehmer ein Screening, bei dem anhand von Ein- und Ausschlusskriterien (s. Anhang) die Eignung der Probanden überprüft wurde. Die Patienten wurden vom Prüfarzt über das Design und den Ablauf der Studie informiert und gaben im Anschluss durch Unterschrift des Informed Consent ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Zu jedem Probanden wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht), eine kurze medizinische Vorgeschichte, bisherige Operationen, regelmäßige Medikationen und Allergien notiert sowie die Rome-III-Kriterien für das Reizdarmsyndrom überprüft. Des Weiteren wurden die Vitalparameter, Größe und Gewicht erhoben sowie eine orientierte körperliche Untersuchung durchgeführt.

Im Anschluss an das Screening folgte die ein- bis zweiwöchige Wash-Out-Phase, in der jegliche Medikation, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse hätte führen können, abgesetzt wurde. Diese Medikamente umfassten im Detail Antipsychotika, Spasmolytika, Antidiarrhoika (z.B. Loperamid, Bismuth), Narkotika, Prokinetika, andere beim Reizdarmsyndrom indizierte Wirkstoffe (z.B. Alosetron) und Warfarin. Falls die Teilnehmer starke abdominelle Beschwerden während der Studienteilnahme neben der Studienmedikation medikamentös behandeln wollten, waren folgende Wirkstoffe als „Notfallmedikamente“ zugelassen: PEG (Polyethylenglykol) bei Obstipation, Butylscopolamin bei Schmerzen und Loperamid bei Diarrhoe.

Nach dieser Phase fand Visite 1 statt. Hier wurden die Teilnehmer randomisiert und erhielten in gleichem Verhältnis entweder den Wirkstoff Neu-P11 in einer Dosierung von 20 mg oder ein optisch identisches Placebo. Da bisher noch keine ausreichenden Daten zur Sicherheit des Medikaments bei einer Schwangerschaft vorliegen, wurde bei diesem Termin eine Schwangerschaft mittels Messung des β -HCG im Urin

ausgeschlossen. Es folgten eine Erhebung der Vitalparameter sowie das Ausfüllen aller auszuwertender Fragebögen (IBS Visual Analogue Scale (IBS-VAS), IBSSS, Bristol Stool Scale, Krankheitsbezogene Lebensqualität (IBS-QOL), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), s. Kapitel 5.5). Anschließend wurden Die Teilnehmer mit ihrer Studienmedikation für die nächsten zwei Wochen nach Hause entlassen.

Am Ende der ersten Woche fand eine telefonische Visite statt, in der die Studienfrage (In Bezug auf Ihr Reizdarmsyndrom, sind Ihre Symptome im Vergleich zu vor der Studie durch das Studienmedikament in den letzten 7 Tagen besser geworden?) mit Ja oder Nein beantwortet und die Bristol Stool Scale sowie der IBS-VAS ausgefüllt wurden. Zusätzlich wurde der Teilnehmer gebeten, die Studienmedikation weiterhin wie besprochen einzunehmen.

Die ausgefüllten Exemplare sowie die Medikamentendose einschließlich der übrigen Tabletten wurden am Ende der zweiten Woche zu Visite 2 mitgebracht. An diesem Termin hatte der Teilnehmer die Möglichkeit, die Dosis der Studienmedikation auf 40 mg verdoppeln und erhielt in diesem Fall für die verbleibenden zwei Wochen die Medikamentendosen Periode 2A und Periode 2B, in denen sich jeweils 21 Tabletten Verum bzw. Placebo befanden; wurde keine Erhöhung der Dosis gewünscht, erhielt dem Teilnehmer nur die Medikamentendose Periode 2A. Auch bei diesem Termin wurden die Vitalparameter erhoben, die Studienfrage beantwortet und alle Fragebögen ausgefüllt.

Nach der dritten Woche fand eine zweite Telefonvisite statt, die in ihrem Aufbau der ersten entsprach.

Am Ende der vierten Woche endete der Beobachtungszeitraum der Teilnehmer und die Studie schloss mit Visite 3 ab. Hier brachten die Probanden die Medikamentendosen inklusive der übrigen Tabletten mit, beantworteten zum letzten Mal die Studienfrage und füllten die Fragebögen aus.

5.5 Fragebögen

Im Rahmen der Studienteilnahme füllten die Probanden gemäß dem Studienablauf (s. Tabelle 5) verschiedene Fragebögen zu ihrem Stuhlverhalten und den abdominellen Beschwerden, der krankheitsbezogenen Lebensqualität und der Schlafqualität aus. Im Einzelnen wurden zur Erfassung dieser Parameter folgende Fragebögen ausgewählt:

5.5.1 Irritable Bowel Syndrome Visual Analogue Scale

Die visuelle Analogskala für das Reizdarmsyndrom ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, bei dem die Intensität von Bauchschmerzen, Blähungen und Diarrhoe sowie deren Frequenz auf einer Skala erfasst wird. Die insgesamt sieben Fragen können jeweils mit Werten von 0 (entspricht keinen Beschwerden) bis 7 (entspricht starken/sehr häufigen Beschwerden) geratet werden.

5.5.2 Birmingham IBS Symptom Questionnaire

Dieser Fragebogen erfasst mit 14 Fragen die abdominellen Beschwerden und das Stuhlverhalten von Reizdarmsyndrompatienten innerhalb der letzten vier Wochen. Die Antworten können dabei jeweils sechs verschiedene Ausprägungen von „niemals“ bis „die ganze Zeit“ annehmen.

5.5.3 IBS Quality of Life

Dieser Fragebogen wurde im Rahmen der Studie insgesamt dreimal ausgefüllt und erfasst die krankheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmer. Anhand von 34 Fragen wird der Einfluss der Erkrankung auf den Alltag und das Wohlbefinden eruiert, dabei können die Probanden mit Werten von 1 („überhaupt nicht“) bis 5 („sehr“) antworten. Aus der Summe der Antworten wurde schließlich der Mittelwert errechnet und dieser über den Studienzeitraum zwischen den zwei Behandlungsgruppen verglichen.

5.5.4 Pittsburgh Sleep Quality Index

Der Pittsburgh Sleep Quality Index ist ein Instrument zur Erfassung der subjektiven Schlafqualität. Insgesamt umfasst er 19 Selbstbeurteilungsfragen und fünf Fragen, die vom Partner bzw. Mitbewohner beantwortet werden, wobei letztere nicht in die Auswertung eingehen. Die 19 Fragen werden zu 7 Komponenten (subjektive

Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum, Tagesschläfrigkeit) zusammengefasst. Diese können jeweils Werte zwischen 0 und 3 annehmen, woraus sich Gesamtwerte von 0 – 21 ergeben. Eine gute Schlafqualität geht dabei mit einer geringen Summe einher, Schlafstörungen manifestieren sich mit einem entsprechend höheren Gesamtwert.

5.6 Adverse Events

Bisher wurden häufig Adverse Events im Sinne unerwünschter Nebenwirkungen verschiedenen Grades erwähnt. Die bisher verwendeten Begrifflichkeiten sollen an dieser Stelle kurz definiert werden.

Adverse Event (AE, unerwünschtes Ereignis (UE))

Bei einem Adverse Event handelt es sich um ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, das im Rahmen einer klinischen Studie eines Arzneimittels bei einem Probanden auftritt. Dieses muss nicht zwingend kausal mit der Therapie in Verbindung stehen, für die Definition eines AEs ist daher nur der zeitliche Zusammenhang relevant.

Adverse Events lassen sich bezüglich ihrer Stärke in mild, moderat und schwer klassifizieren. Ein Adverse Event kann kausal mit der Therapie zusammenhängen (related) oder unabhängig (not related) von dieser sein.

Sollte eine Therapie zur Linderung eines AEs notwendig sein, wird diese nach aktuellen medizinischen Leitlinien durchgeführt. Das Outcome wird schließlich als erholt/erholend/erholt mit bleibenden Schäden/schwerwiegend/unbekannt eingestuft.

Serious Adverse Event (SAE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)

Bei einem Serious Adverse Event handelt es sich um ein unerwartetes medizinisches Ereignis im Rahmen einer klinischen Studie eines Arzneimittels, das zum Tod des Patienten führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Aufenthalt bzw. eine Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts erfordert, bleibende Schäden/Einschränkungen nach sich zieht, zu kongenitalen Anomalien führt oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt.

5.7 Patientenkollektiv

Eine genaue Charakterisierung des Patientenkollektivs, separiert in beide Behandlungsarme findet sich in Kapitel 6.1. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind dieser Arbeit im Anhang beigelegt.

5.8 Prüfmedikation

Der Wirkstoff Neu-P11 lag im Rahmen der vorliegenden Studie in Form von Kapseln in einer Dosierung von 20 mg mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vor. Die rotbraunen Tabletten waren länglich geformt und wiesen keine Aufschrift oder Bruchkerbe auf. Optisch entsprachen die verwendeten Placebos den wirkstoffhaltigen Tabletten.

5.8.1 Auswahl der Dosis

Die Auswahl der Dosierung des Wirkstoffs von 20 – 40 mg zur oralen Einnahme wurde aufgrund der bisherigen Datenlage getroffen.

Im Rahmen zweier toxikologischer Studien wurde ein NOAEL (No Observed Adverse Event Level) von 45 mg/kgKG bei Ratten erhoben. Zur Berechnung der Human Equivalent Dose (HED) wurde dieser Wert mit dem Faktor 0,16 multipliziert, woraus sich eine Dosis von 7,2 mg/kgKG ergab. Entsprechend den Leitlinien der FDA (US Food and Drug Administration) erhielt man die maximale empfohlene Anfangsdosis durch Division der HED durch Sicherheitsfaktor 10. Es ergab sich daher eine Dosierung von 0,72 mg/kgKG, was bei einem 70 kg schweren Probanden ca. 50 mg entspricht.

Die bisher durchgeführten Studien an Menschen sind in Kapitel 3.5 dargestellt

5.9 Randomisierung & Entblindung

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte durch NEURIM und mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste, auf der jeder Teilnehmernummer entweder eine Verum- oder Placebothherapie zugeordnet war. Des Weiteren wurden für jede Patientennummer Umschläge für die jeweilige Entblindung vorbereitet. Die

Entblindung wurde am Ende der Studie zur vollständigen Datenerhebung für die Analyse durchgeführt.

Den Probanden wurde außerdem angeboten, nach ihrer Teilnahme über den jeweiligen Gastroenterologen zu erfahren, welche Behandlungsform ihnen zuteilwurde. Dazu wurde die Entblindung der entsprechenden Teilnehmernummer durch den Studienleiter bei NEURIM beantragt und der niedergelassene Arzt darüber in Kenntnis gesetzt, dem Studienleiter selbst wurden die entsprechenden Informationen nicht übermittelt.

Durch dieses Vorgehen war es dem Gastroenterologen möglich, abzuschätzen, ob der jeweilige Teilnehmer möglicherweise von alternativen auf dem Markt erhältlichen Melatoninagonisten profitieren konnte.

5.10 Zielparameter

5.10.1 Primärer Parameter

Dem primären Parameter der Studie liegt die Studienfrage zugrunde: In Bezug auf Ihr Reizdarmsyndrom, sind Ihre Symptome in den letzten 7 Tagen im Vergleich zu vor der Studie besser geworden? (Ja/Nein). Diese Frage gibt Aufschluss darüber, ob der Wirkstoff Neu-P11 die Beschwerden von Reizdarmsyndrompatienten im Vergleich zum Placebo angemessen lindern konnte.

5.10.2 Sekundäre Parameter

Anhand der verschiedenen verwendeten Fragebögen wurde die Wirkung von Neu-P11 auch spezifizierter mit dem Placebo verglichen.

Hier wurden die Auswirkungen der Neu-P11-Therapie auf den Schweregrad der Reizdarmsymptome, auf die Linderung individueller Beschwerden in Zusammenhang mit dem Reizdarmsyndrom, auf die krankheitsbezogene Lebensqualität sowie auf die Schlafqualität im Vergleich zum Placebo erhoben.

Des Weiteren wurde die Auswirkung von Neu-P11 mit der eines Placebos auf die Stuhlkonsistenz der Probanden verglichen.

Zuletzt wurde im Rahmen der Studie die Sicherheit und Verträglichkeit einer Neu-P11-Therapie über einen Zeitraum von vier Wochen bei einer Dosierung von 20 bzw. 40 mg evaluiert. Diese Endpunkte wurden anhand des Auftretens unerwünschter Ereignisse bzw. Nebenwirkungen, Veränderungen der Vitalparameter sowie Veränderungen bei der körperlichen Untersuchung erhoben.

In dieser Arbeit sollte neben dem primären Zielparameter vor allem die Auswirkung des Wirkstoffs auf die Reizdarmsyndrom-bezogene Lebensqualität und die Schlafqualität der Probanden ausgewertet werden.

5.11 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten ergeben sich zwei Populationen von Probanden: Die Intention to treat (ITT) Population beinhaltet alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden. Zu dieser Population gehören auch Probanden, die zwar im Verlauf der Studie aus dieser Studie ausschieden und/oder die Therapie mit der Prüfmedikation verweigerten bzw. abbrachen, von denen jedoch Daten von mindestens einer post-Screening Erhebung vorlagen.

Die Per Protocol (PP) Population stellt eine Teilpopulation der ITT dar und ist definiert als der Anteil der Probanden, der die Studie vollständig abgeschlossen, die Prüfmedikation gemäß dem Studienplan eingenommen hat und für den keine Protokollverletzungen vorlagen.

5.11.1 Last Observation Carried Forward

Alle statistischen Analysen wurden sowohl für die ITT- als auch für die PP-Population durchgeführt. Bei der Intention-to-Treat-Analyse ergab sich die Schwierigkeit, dass die Daten von Probanden, die vor einer abgeschlossenen Visite 3 aus der Studie ausschieden, unvollständig waren. Um die fehlenden Angaben zu kompensieren, wurde zur statistischen Auswertung die „Last Observation Carried Forward“ (LOCF) Methode angewendet. In diesem Verfahren ersetzen die Ergebnisse der letzten vollständig beantworteten Fragebögen die fehlenden Angaben der folgenden Visiten. Dieses Verfahren suggeriert, man habe alle Teilnehmer über den gesamten Studienzeitraum

beobachtet und minimiert dadurch die Anzahl der Individuen, die aufgrund fehlender Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden müssten.

5.11.2 Demographische Daten

Die beim Screening erhobenen demographischen Daten (Alter und Geschlecht) sowie vorangegangene Medikation und medizinische Vorgeschichte wurden deskriptiv ausgewertet. Hier wurden vor allem in der Einleitung bereits erwähnte häufige Komorbiditäten (z.B. psychiatrische Erkrankungen) und weitere Erkrankungen, die überdurchschnittlich häufig (hier definiert als bei mehr als einem von 10 Teilnehmern) auftreten, beachtet.

5.11.3 Primärer Zielparameter

Der primäre Zielparameter, also die Studienfrage, ob die Reizdarmsyndrom-bezogenen Symptome durch die Studienmedikation besser geworden sind, wurde für die verschiedenen Zeitpunkte in 2x2-Kontingenztafeln dargestellt. Die klinische Signifikanz der erhobenen Unterschiede wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests ermittelt, der im Gegensatz zum χ^2 -Test auch bei kleinen Stichprobenumfängen wie in der vorliegenden Studie zuverlässige Ergebnisse liefert. Für die Berechnung der Teststatistik wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($\alpha = 0,05$) gewählt.

5.11.4 Sekundäre Zielparameter

Die sekundären Zielparameter wurden durch die verwendeten Fragebögen (IBS-VAS, IBSSS, IBS-QOL, PSQI) erfasst. In dieser Arbeit wird nur die Analyse der krankheitsbezogenen Lebens- und der Schlafqualität dargestellt.

5.11.4.1 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Aus den 34 Fragen des IBS QoL-Fragebogens, die mit Ausprägungen von 1 bis 5 beantwortet werden können, ergaben sich sowohl für die beiden Behandlungsgruppen als auch für die drei Studienvisiten verschiedene Summenscores. Aus diesen wurden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet und anhand von Kursdiagrammen dargestellt.

Um zu überprüfen, ob sich die Lebensqualität der Probanden innerhalb der Studie verbessert hat, wurden die zu Visite 1, 2 und 3 erreichten Mittelwert der Teilnehmer

jeweils in der Verum- und in der Placebogruppe miteinander verglichen. In diesem Fall handelt es sich um einen Vergleich abhängiger Stichproben, zur statistischen Analyse wurde daher der Wilcoxon-Test für verbundene Datenreihen verwendet.

Zusätzlich wurden beide Behandlungsgruppen miteinander verglichen, um festzustellen, ob die Therapie mit dem Wirkstoff Neu-P11 einen anderen Einfluss auf die Lebens- und Schlafqualität der Teilnehmer ausüben konnte als die Behandlung mit einem Placebo. In dieser Situation lagen unverbundene Stichproben vor, da es sich um ein ordinales Skalenniveau handelte, wäre der Mann-Whitney-U-Test anwendbar gewesen. Allerdings sind innerhalb der Skala nur Ausprägungen von 1 bis 5 möglich, für die Signifikanzberechnung wurde daher der Kolmogorov-Smirnov-Test für zwei Stichproben verwendet, der bei wenigen Ausprägungen zuverlässigere Ergebnisse liefert. Beiden Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($\alpha = 0,05$) zugrunde gelegt.

5.11.4.2 Schlafqualität

Die einzelnen Komponentenwerte des Pittsburgh Sleep Quality Index summieren sich zu einem Gesamtwert, aus dem analog zum o.g. Fragebogen das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet wurden. Dieser Gesamtwert kann Ausprägungen von 0 bis 21 annehmen und entspricht einem ordinalen Skalenniveau.

Wie auch bei der o.g. statistischen Analyse der Lebensqualität wurden zunächst die Durchschnittswerte zu den verschiedenen Studienzeitpunkten innerhalb der beiden Behandlungsgruppen miteinander verglichen. An dieser Stelle wurde analog zum IBS QoL Fragebogen der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet.

Für den Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen eignet sich der Mann-Whitney-U-Test, da in diesem Fall ausreichend Ausprägungen vorhanden waren, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten.

Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

Alle statistischen Tests wurden in dieser Studie zweiseitig durchgeführt, d.h. es wurde generell getestet, ob sich die Ergebnisse der Verum- und der Placebogruppe signifikant unterscheiden. Aus pharmakologischer Sicht erhoffte man sich zwar einen Behandlungserfolg des Wirkstoffs Neu-P11, daher wäre theoretisch nur einseitig zu testen gewesen, ob die Behandlung mit Neu-P11 einer Placebothherapie überlegen war.

Die hohen Placeboansprechraten in vergangenen Studien mit Reizdarmsyndrompatienten ließen allerdings ein zweiseitiges Verfahren sinnvoller erscheinen, da auch ein höherer Behandlungserfolg der Kontrollgruppe nicht auszuschließen war.

5.11.5 Sicherheit des Wirkstoffs

Zur Beurteilung der Sicherheit des Wirkstoffs während eines Behandlungszeitraums von vier Wochen wurden die berichteten Adverse Events beschrieben und deren möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation abgeschätzt. Die Vitalzeichen der ITT Population der Verumgruppe wurden deskriptiv ausgewertet. Patienten, die aus der Studie ausschieden, wurden für beide Behandlungsgruppen einschließlich des Hauptgrundes für den Abbruch der Studie aufgelistet.

5.12 Monitoring

Um eine vollständige, valide und verlässliche Datenerhebung zu gewährleisten, wurde die Studie im Rahmen eines Monitorings überwacht. Dieses wurde von der selbstständigen Medizinischen Dokumentarin Frau Johanna Schessner durchgeführt. (*JCS Monitoring, Rämplstr. 15, 85652 Pliening*)

Entsprechende Studienvisiten wurden nach dem Einschluss von 10 und nach 20 Patienten sowie am Ende der Studie, durchgeführt. Dabei wurden die Patientenakten auf Vollständigkeit, die Führung der Drug Accountability Liste sowie die Formulare für Adverse Events überprüft.

5.13 Ethik und Good Clinical Practice

Die Studie wurde gemäß der ICH Leitlinien der Good Clinical Practice, relevanter nationaler Verordnungen und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die in der Studie verwendeten Protokolle, zu erfragenden Patienteninformationen sowie die Einverständniserklärung wurden der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät

der LMU München vorgelegt und von selbiger genehmigt. Zudem wurde das Studienprotokoll durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) geprüft und im Rahmen ihres Geltungsbereichs zugelassen.

5.14 Finanzierung und Versicherung

Der Kostenträger der Studie ist Neurim Pharmaceuticals.

Im Falle von Gesundheitsschäden durch die Studienteilnahme oder -medikation bestand ein Versicherungsschutz über die HDI Gerling. Dieser deckte neben den Teilnehmern auch die Haftpflicht von Neurim Pharmaceuticals, des Studienleiters und anderen an der Studie beteiligten Mitarbeitern ab.

6. Ergebnisse

Die Fallzahlen, die den folgenden Auswertungen zugrunde liegen, ergeben sich aus folgendem Flussdiagramm:

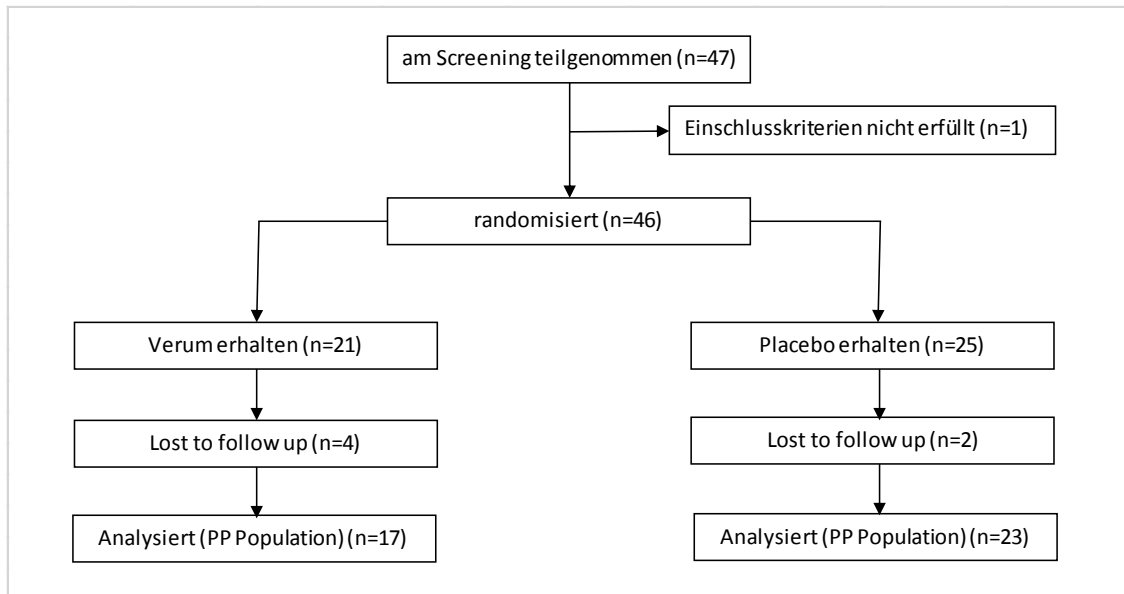


Abbildung 6: Verteilung der Studienteilnehmer vom Zeitpunkt des Screenings bis zur Datenanalyse

6.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

6.1.1 Neu-P11 Population

Die Intention to Treat Population des Neu-P11 Behandlungsarmes umfasst insgesamt 21 Teilnehmer, davon 11 weibliche und 10 männliche Probanden. Das mittlere Alter lag bei 42,7 Jahren, dabei hatte der/die jüngste Teilnehmer/in ein Alter von 26 Jahren und der/die älteste Proband/in ein Alter von 75 Jahren.

Bezüglich chirurgischer Eingriffe wiesen vier Teilnehmer eine Appendektomie, zwei weitere Probanden eine Cholezystektomie und ein Patient eine Thyreodektomie in der Vergangenheit auf.

Bei der allergologischen Anamnese fanden sich zum Zeitpunkt der Studie bei vier Teilnehmern eine Laktose- sowie bei drei Probanden eine Fruktoseintoleranz, vier Patienten gaben Heuschnupfen und ein weiterer Teilnehmer eine Histaminose an.

Drei der Teilnehmer nahmen regelmäßig eine antidepressive Medikation ein, zwei Probanden substituierten Schilddrüsenhormone mit L-Thyroxin.

6.1.2 Placebo Population

Die ITT Population, die einer Placebo-Behandlung zugeordnet wurde, besteht aus 25 Probanden mit 21 weiblichen und vier männlichen Teilnehmern. Das Durchschnittsalter betrug 44,4 Jahre und variierte von 19 bis 76 Jahren.

Fünf der Teilnehmer wurden in der Vergangenheit appendektomiert, bei einem weiteren Probanden wurde eine Cholezystektomie durchgeführt.

Über Dysfunktionen der Schilddrüse, teils mit chirurgischer Intervention, berichteten insgesamt sieben Patienten. Des Weiteren litten drei Teilnehmer an einem atopischen Ekzem und ein Proband unter Fibromyalgie. Allergologisch fand sich in sechs Fällen eine Laktoseintoleranz, in vier Fällen Heuschnupfen sowie in einem weiteren Fall eine Histaminose.

Antidepressiva wurden von zwei Teilnehmern eingenommen, eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgte bei acht Probanden.

6.2 PP Analyse

6.2.1 Primärer Zielparameter

Zunächst soll analysiert werden, ob die Studienmedikation einen Einfluss auf die allgemeine Beschwerdebesserung bei Reizdarmsyndrompatienten ausüben konnte. Die Studienfrage „Im Vergleich zu der Zeit vor der Studie, sind Ihre Beschwerden durch die Studienmedikation besser geworden: Ja oder Nein?“ wurde insgesamt viermal im Abstand von jeweils einer Woche beantwortet.

Die absoluten Häufigkeiten der Antworten sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Merkmal	Ja	Nein	
Verum	<i>4</i>	<i>13</i>	17
Placebo	<i>7</i>	<i>16</i>	23
	11	29	40

Tabelle 6: Studienfrage bei Telefonvisite 1

Merkmal	Ja	Nein	
Verum	<i>3</i>	<i>14</i>	17
Placebo	<i>8</i>	<i>15</i>	23
	11	29	40

Tabelle 7: Studienfrage bei Visite 2

Merkmal	Ja	Nein	
Verum	<i>4</i>	<i>13</i>	17
Placebo	<i>11</i>	<i>12</i>	23
	15	25	40

Tabelle 8: Studienfrage bei Telefonvisite 2

Merkmal	Ja	Nein	
Verum	<i>4</i>	<i>13</i>	17
Placebo	<i>10</i>	<i>13</i>	23
	14	26	40

Tabelle 9: Studienfrage bei Visite 3

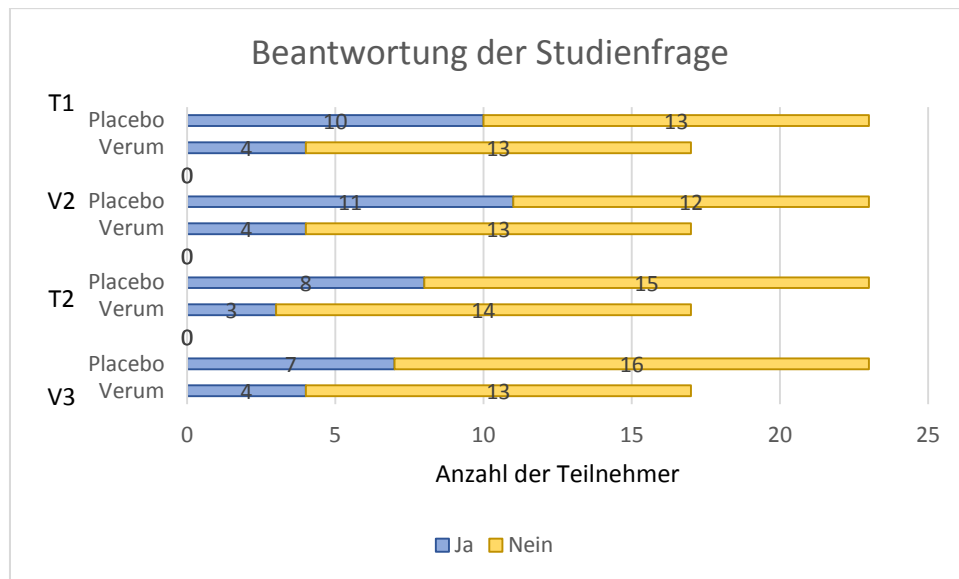


Abbildung 7: Beantwortung der Studienfrage nach Zeitpunkten in absoluten Häufigkeiten (PP Population)

Zunächst wird untersucht, ob innerhalb der Verumgruppe im Verlauf der Studie eine Verbesserung allgemeiner Reizdarmsyndrombeschwerden erreicht werden konnte. Abbildung 7 zeigt, dass regelmäßig nur vier Teilnehmer (= 23,53% der Verumgruppe, zum Zeitpunkt der Telefonvisite 2 drei Teilnehmer) über eine subjektive Beschwerdeverbesserung berichteten. Diese Entwicklung legt nahe, dass mit zunehmender Einnahmedauer der Studienmedikation keine weitere Steigerung der Wirksamkeit für die Patienten zu erwarten war. Nach zwei Wochen Studiendauer hatten die Teilnehmer die Möglichkeit, die Dosis der Medikation von 20 auf 40 mg zu verdoppeln, was von allen Probanden wahrgenommen wurde. Auch diese Dosiserhöhung konnte sich offenbar nicht zusätzlich positiv auf die Reizdarmsymptomatik auswirken.

In der Placebogruppe stellte sich eine größere Variationsbreite in der Beantwortung der Studienfrage dar. Nach einem im Vergleich zur Verumgruppe größeren Ansprechen auf die Medikation (nach einer Woche 10 von 23 Patienten (= 43,48%), nach 2 Wochen 11 Patienten (= 47,83%)) reduzierte sich die anfängliche Placeboansprechrates nach drei Wochen zunächst auf 34,78% und bis zum Studienende auf 30,43%.

Ferner soll untersucht werden, ob die Nullhypothese (Der Wirkstoff Neu-P11 weist in der Therapie des Diarrhoe-prädominanten Reizdarmsyndroms keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Reizdarmbeschwerden im Vergleich zum

Placebo auf) verworfen werden kann. Diese Fragestellung wurde mithilfe des exakten Fisher-Tests (s. Kapitel 5.11.3) für die Kontingenztabellen 6 bis 9 untersucht, der die Unabhängigkeit der beobachteten Häufigkeiten (Beantwortung der Studienfrage mit Ja bzw. Nein) zwischen den beiden Studiengruppen auf ihre statistische Signifikanz prüft. Bei dem festgelegten Signifikanzniveau von 5% wird im Falle eines errechneten p-Wertes von $p < 0,05$ von einem signifikanten Unterschied der Behandlungsarme ausgegangen.

Für Tabelle 6 ergibt sich anhand dieses Verfahrens ein p-Wert von 0,7298. Hier ist $p >> \alpha$, daher kann die Nullhypothese zum Zeitpunkt der Telefonvisite 1 nicht verworfen werden.

Nach einer Studiendauer von zwei Wochen (s. Tabelle 7) minimiert sich der p-Wert zwar auf 0,2973, ist jedoch immer noch größer als α .

Tabelle 8 zeigt die Verteilung nach einer Teilnahmedauer von drei Wochen, wobei nach der zweiten Woche die Dosis der Medikation von 20 mg auf 40 mg verdoppelt werden konnte. Hier ergibt sich im Vergleich von Verum- und Placebogruppe ein p-Wert von 0,1874, auch hier wird demnach kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht.

Am Studienende (s. Tabelle 9) ergibt sich mithilfe des exakten Fisher-Tests ein p-Wert von 0,3152. Auch in diesem Fall liegt keine statistische Signifikanz vor.

6.2.2 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Die krankheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des IBS Quality of Life (QoL) Fragebogens erfasst (s. Anhang). Die Entwicklung der durchschnittlichen Lebensqualität ist in Abbildung 8 dargestellt. Mindestens wird auf dieser Skala 1 Punkt erreicht, was einer subjektiv guten Lebensqualität entspricht, das Maximum von 5 Punkten geht mit einer unbefriedigenden Lebensqualität einher.

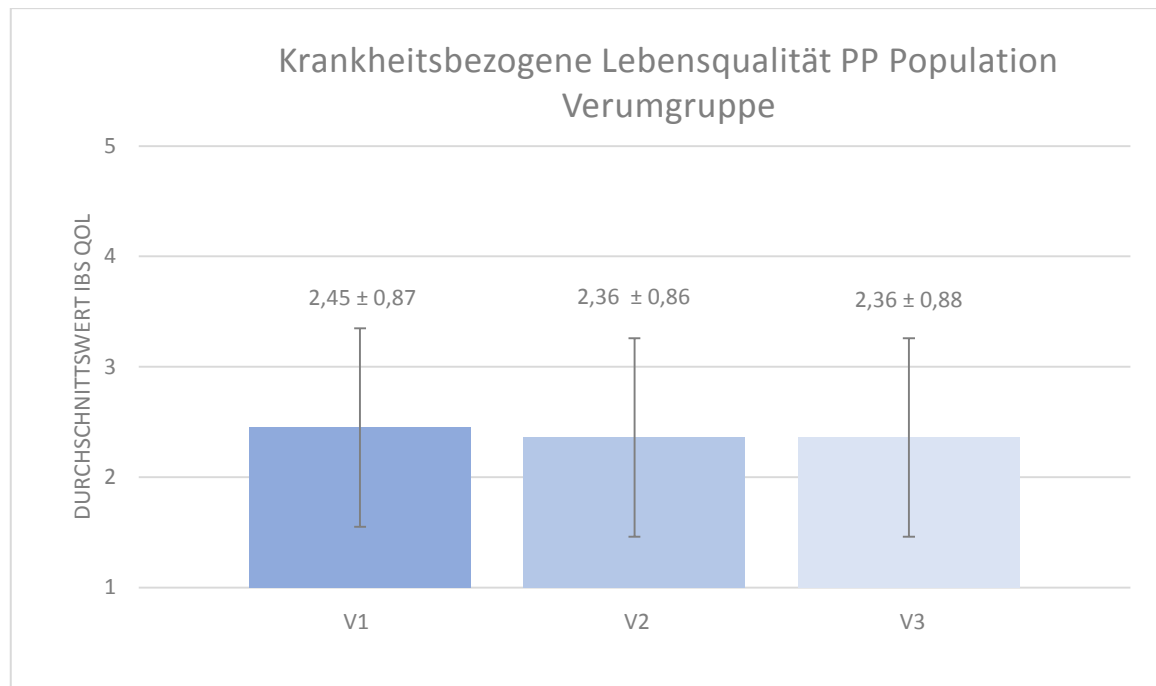


Abbildung 8: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (PP Population)

Zu Beginn der Studie ergibt sich – bezogen auf die skalare Einteilung des Fragebogens – für die Studienteilnehmer der Verumgruppe mit einem Mittelwert von $\bar{X} = 2,45$ eine insgesamt leicht unterdurchschnittliche Lebensqualität. Die starken Divergenzen zwischen den einzelnen Probanden führen allerdings zu einer großen Standardabweichung ($SD(\bar{x}) = 0,87$). Nach zweiwöchiger Studiendauer zeigt sich eine minimale Verbesserung der Lebensqualität auf einen Durchschnittswert von $\bar{X} = 2,36$ Punkten, bei einer andauernd hohen Standardabweichung von $SD(\bar{x}) = 0,86$. Nach Berechnung der Signifikanz dieser Änderung mithilfe des Wilcoxon-Tests ergibt sich ein p-Wert von 0,6965. Auf der Grundlage eines 5%igen Signifikanzniveaus ist $p \gg \alpha = 0,05$, demnach ist die Verbesserung der Lebensqualität als nicht signifikant zu bewerten. Nach zwei weiteren Wochen wird in der Verumgruppe ein unveränderter Durchschnittswert im IBS QoL Fragebogen erreicht ($\bar{X} = 2,36$; $SD(\bar{x}) = 0,88$). Obwohl die Teilnehmer nach Visite 2 die Dosis verdoppelten, wird zwischen Visite 2 und 3 keine Veränderung des Mittelwerts beobachtet.

Der Signifikanztest der Veränderung der krankheitsbezogenen Lebensqualität über den gesamten Studienzeitraum (also zwischen Visite 1 und Visite 3) mithilfe des Wilcoxon-

6. Ergebnisse

Tests führt zu einem p-Wert von $p = 0,6965$ mit $p \gg \alpha$. Mit einer 5%igen Irrtumswahrscheinlichkeit besteht daher kein Zusammenhang zwischen der Einnahme des Wirkstoffs Neu-P11 in einer Dosis von 20 oder 40 mg und der krankheitsbezogenen Lebensqualität der Probanden.

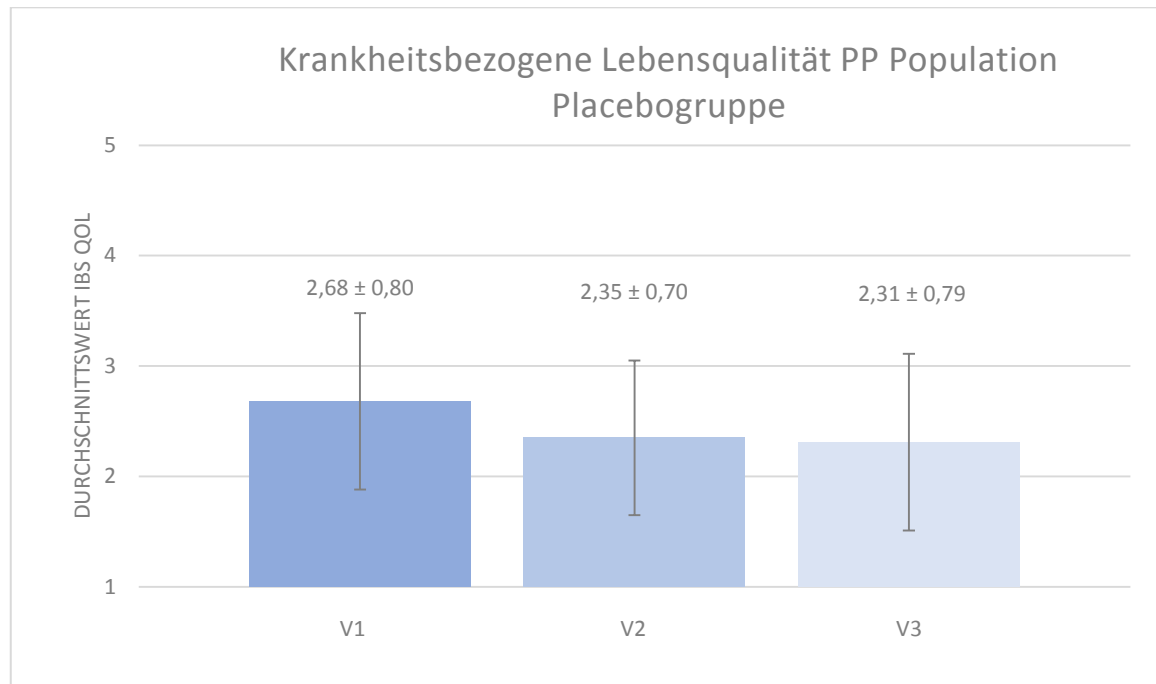


Abbildung 9: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (PP Population)

Nun soll untersucht werden, ob die Einnahme des Placebos einen signifikanten Einfluss auf die krankheitsbezogene Lebensqualität der Probanden ausüben konnte. Die Veränderungen der Durchschnittswerte des IBS QoL Fragebogens sind in Abb. 9 dargestellt. Zu Beginn der Studie erreicht die Placebogruppe im Mittel einen leicht unterdurchschnittlichen Wert von $\bar{x} = 2,68$ bei einer Standardabweichung von $SD(\bar{x}) = 0,80$. Dieser verbessert sich nach einer Teilnahmedauer von 2 Wochen auf einen Durchschnittswert von $\bar{x} = 2,35$. Die Berechnung der Teststatistik mit dem Wilcoxon-Test liefert einen p-Wert von $p = 0,7339$, wonach keine statistische Signifikanz erreicht wird. Auch die Placebogruppe konnte die Dosis der Medikation verdoppeln und für die letzten zwei Studienwochen zwei Tabletten des Placebos einnehmen. Diese Behandlung führt bei Visite 3 zu einer geringen weiteren subjektiven Verbesserung der

6. Ergebnisse

Lebensqualität auf einen Mittelwert von $\bar{x} = 2,31$ mit der Standardabweichung $SD(\bar{x}) = 0,79$. Für die Änderung zwischen Visite 2 und 3 ergibt sich ein p-Wert von $p = 0,7339$, auch hier ist die Verbesserung des Mittelwerts im IBS QoL nicht signifikant.

Insgesamt errechnet sich zwischen Beginn und Ende der Studie eine Verbesserung der Lebensqualität um $\Delta(\bar{x}) = 2,68 - 2,31 = 0,37$ Punkte. Diese Änderung ist jedoch bei einem p-Wert von $p = 0,7339$ als nicht signifikant zu bewerten.

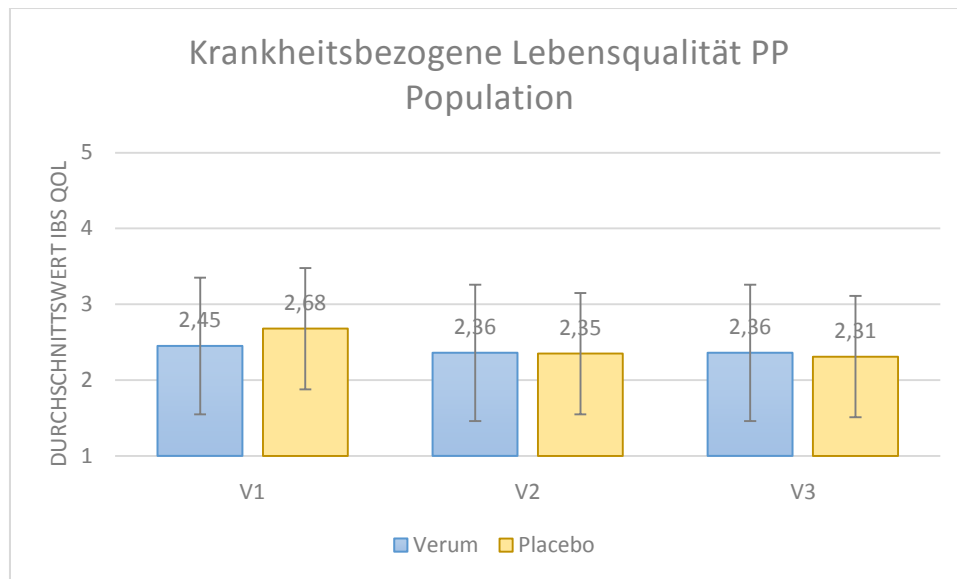


Abbildung 10: Krankheitsbezogene Lebensqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (PP Population)

Zuletzt soll im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen getestet werden, ob die Unterschiede in den Durchschnittswerten statistisch signifikant sind und damit auf die Behandlung mit dem Wirkstoff Neu-P11 in Zusammenhang gebracht werden können.

Für den Zeitpunkt der Visite 1 wird keine statistische Testung durchgeführt, da die Teilnehmer hier noch keine Medikation erhalten haben und die unterschiedlichen Mittelwerte daher nicht auf die Studienmedikation zurückgeführt werden können. Nach zweiwöchiger Studienteilnahme ergeben sich fast identische Mittelwerte von $\bar{x}_{\text{Verum}} = 2,36$ und $\bar{x}_{\text{Placebo}} = 2,35$. Erwartungsgemäß errechnet sich hier im Kolmogorov-Smirnov-Test ein p-Wert $\gg \alpha$ ($p = 0,9620$), es liegt also mit Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% keine Abhängigkeit der Lebensqualität von der Studienmedikation vor. Am Ende der Studie ist der Unterschied der Mittelwerte zwischen Verum- und

Placebogruppe etwas größer ausgeprägt ($\Delta(\bar{x})_{V3} = 0,05$), dennoch ergibt sich ein p-Wert von $p = 0,9350$. Demnach kann auch hier die Nullhypothese nicht verworfen werden und es muss statistisch von einer Unabhängigkeit der krankheitsbezogenen Lebensqualität und dem Wirkstoff Neu-P11 ausgegangen werden.

6.2.3 Schlafqualität

Die Schlafqualität der Studienteilnehmer wurde mithilfe des Pittsburgh Sleep Quality Index ermittelt. Die 19 Selbstbeurteilungsfragen werden zu sieben Komponenten zusammengefasst und ergeben einen Gesamtscore von 0 – 21 Punkten, bei dem höhere Werte mit einer schlechteren Schlafqualität korrelieren.

Abbildung 11 zeigt die Mittelwerte der Gesamtscores im PSQI der Verumgruppe.

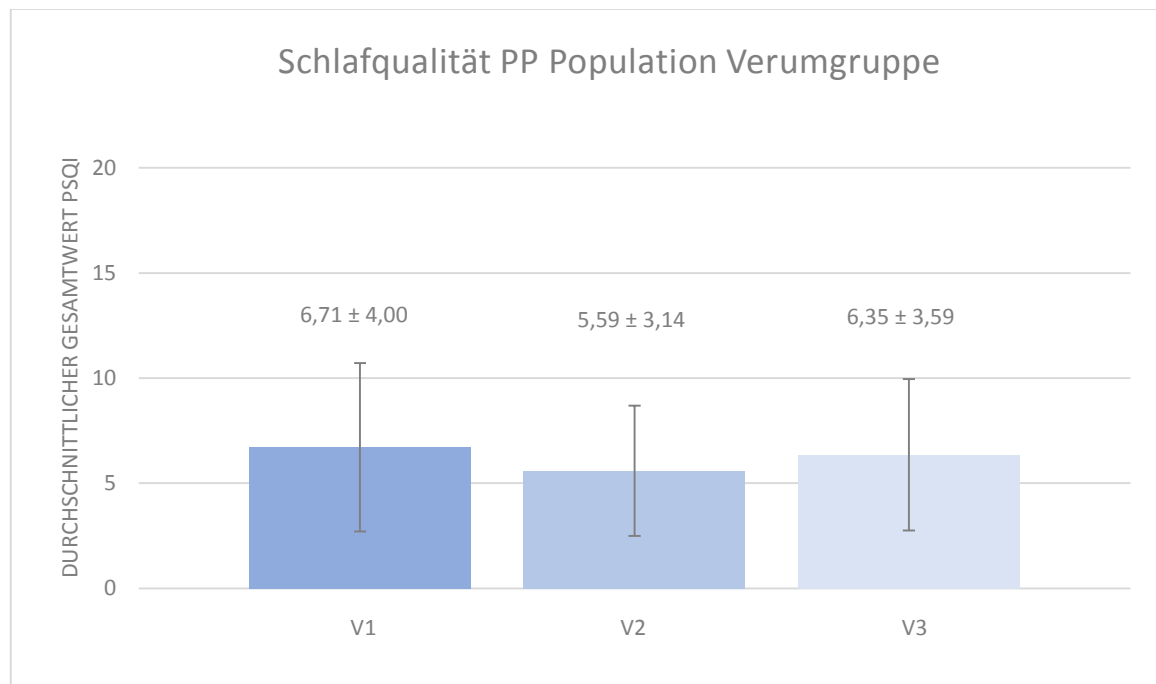


Abbildung 11: Schlafqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (PP Population)

Zu Beginn der Studie zeigt sich mit einem Mittelwert von $\bar{X} = 6,71$ eine tendenziell schlechte Schlafqualität (ab einem Gesamtwert von 5 Punkten im PSQI wird die Schlafqualität als eingeschränkt bewertet), allerdings sind zwischen den einzelnen Probanden große Differenzen zu beobachten, was sich in der hohen Standardabweichung ($SD(\bar{x}) = 4,00$) niederschlägt. Nach den ersten beiden Wochen der Studie sinkt der durchschnittliche Gesamtwert auf $\bar{X} = 5,59$, was einer Verbesserung um $\Delta(\bar{x}) = 1,12$ Punkte, also um 5,33% des maximal möglichen Gesamtwertes entspricht. Der Signifikanztest nach Wilcoxon für verbundene Stichproben ergibt einen p-Wert von $p = 0,0293$; bei dem festgelegten Signifikanzniveau von 5% liegt p damit knapp unter α . Somit kann die Nullhypothese verworfen und von einem signifikanten Einfluss des Studienmedikaments (in einer Dosierung von 20 mg) auf die Schlafqualität von Reizdarmsyndrompatienten ausgegangen werden.

Innerhalb der letzten beiden Studienwochen, nachdem die Teilnehmer die Studiendosis auf 40 mg verdoppelten, zeigt sich eine leichte Verschlechterung der Schlafqualität auf einen Durchschnittswert von $\bar{X} = 6,35$. Im Vergleich zu Visite 2 ist diese Veränderung allerdings nicht als klinisch signifikant zu bewerten, was die Berechnung des p-Wertes mithilfe des Wilcoxon-Tests zeigt ($p = 0,2150$).

Der Vergleich über den vierwöchigen Studienzeitraum liefert einen p-Wert von $p = 0,3371$. Insgesamt kann daher von keinem signifikanten Einfluss des Wirkstoffs Neu-P11 bei einer Einnahmedauer von vier Wochen einschließlich einer Dosiserhöhung von 20 auf 40 mg auf die subjektive Schlafqualität der Studienteilnehmer ausgegangen werden.

6. Ergebnisse

In Abbildung 12 ist die Schlafqualität der Placebogruppe dargestellt.

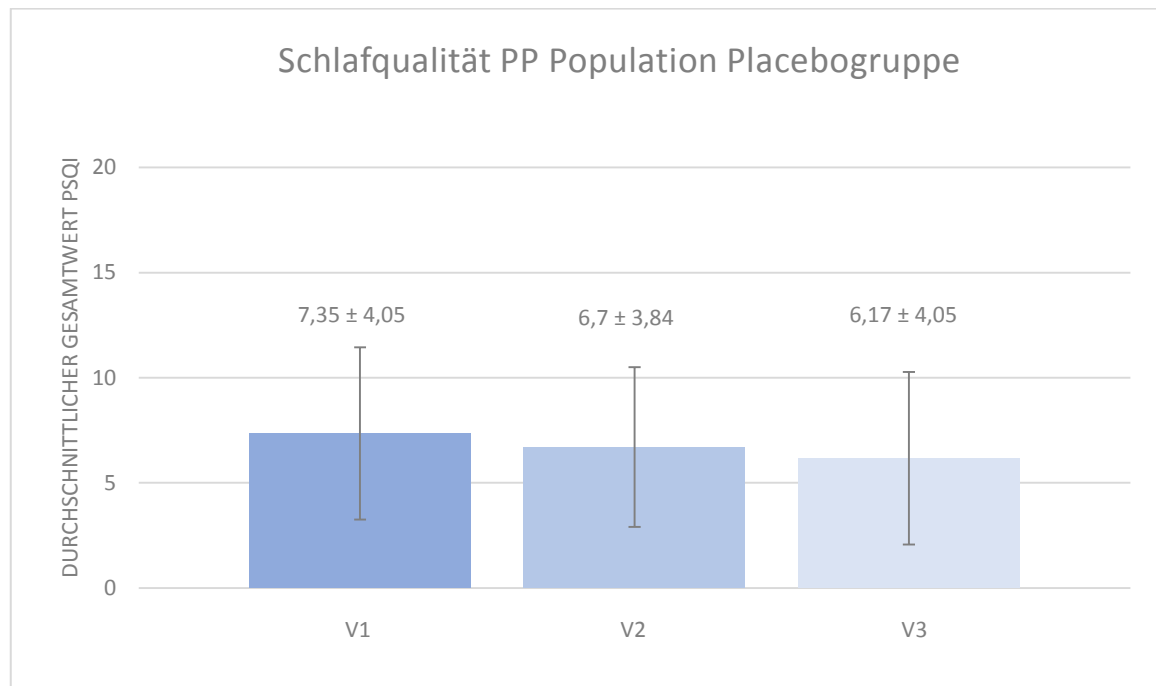


Abbildung 12: Schlafqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (PP Population)

Auch hier zeigt sich eine insgesamt schlechte Schlafqualität mit einem durchschnittlichen Gesamtwert von $\bar{x} = 7,35$, allerdings bei einer ebenfalls großen Standardabweichung von $SD(\bar{x}) = 4,05$. Nach zweiwöchiger Behandlung mit einem Placebo sinkt der Mittelwert auf $\bar{x} = 6,70$, diese Verbesserung stellt sich mit einem p-Wert von $p = 0,3681$ im Wilcoxon-Test auf einem 5%igen Signifikanzniveau als statistisch nicht signifikant dar. Auch die zusätzliche leichte Verminderung des Mittelwerts auf $\bar{x} = 6,17$ im Zeitraum zwischen Visite 2 und 3 erreicht mit $p \gg 0,05$ ($p = 0,3371$) keine statistische Signifikanz.

Für den gesamten Studienzeitraum ergibt sich beim Vergleich zwischen Visite 1 und 3 ein p-Wert von $p = 0,0784$. Dieser liegt über dem 5%igen Signifikanzniveau, daher ist von keinem signifikanten Einfluss einer Placebobehandlung auf die subjektive Schlafqualität von Reizdarmsyndrompatienten auszugehen.

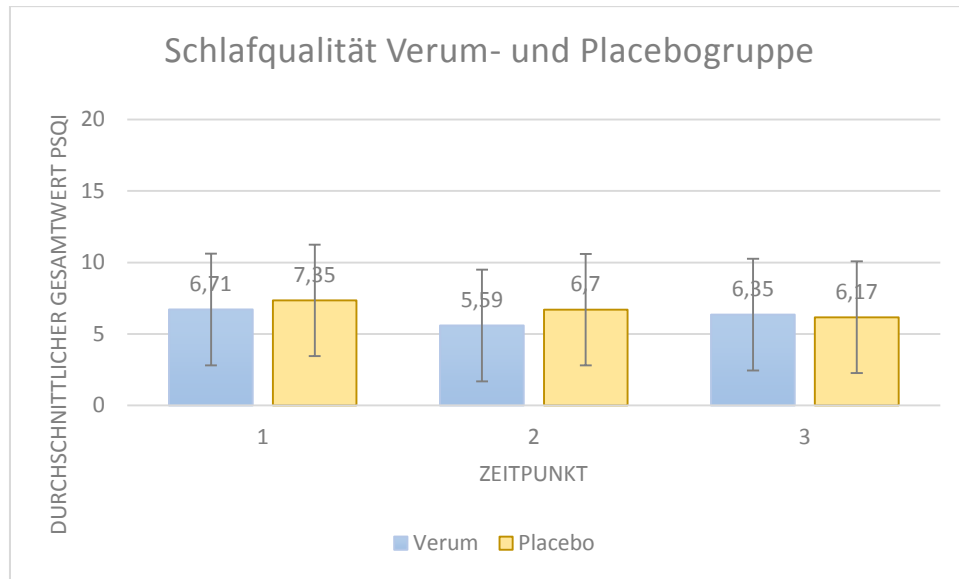


Abbildung 13: Schlafqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (PP Population)

Zuletzt soll berechnet werden, ob die Änderungen der Schlafqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant sind (s. Abb. 13).

Zu Beginn der Studie weist die Placebogruppe mit einem durchschnittlichen Gesamtwert von $\bar{x} = 7,35$ eine um $\Delta_{(\bar{x})V1} = 0,64$ Punkte schlechtere Schlafqualität auf als die Verumgruppe. Diese Differenz vergrößert sich bis zur Visite 2 auf $\Delta_{(\bar{x})V2} = 1,11$ Punkte, da die Verumgruppe im PSQI eine stärkere Verbesserung der Schlafqualität angibt. Bei der letzten Studienvisite kehren sich die Verhältnisse um: Während sich die Schlafqualität innerhalb der Placebogruppe weiterhin leicht verbessert hat, ist der Gesamtwert im PSQI in der Verumgruppe erneut angestiegen, sodass dieser Behandlungsarm über eine schlechtere Schlafqualität berichtet als die Kontrollgruppe.

Hier wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um die beobachteten Differenzen auf ihre statistische Signifikanz zu untersuchen. Die ermittelten p-Werte liegen jedoch in allen Fällen über dem Signifikanzniveau ($p_{V2} = 0,4839$; $p_{V3} = 0,7949$), sodass zu allen Zeitpunkten kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt.

6.3 ITT Analyse

6.3.1 Primärer Zielparamester

Auch für die ITT Population soll zunächst eruiert werden, ob die Einnahme des Wirkstoffs Neu-P11 einen beschwerdebessernden Einfluss auf die Symptome der Studienteilnehmer ausüben konnte. Abbildung 14 zeigt die absoluten Häufigkeiten bei der Beantwortung der Studienfrage, die jeweils im Abstand von einer Woche gestellt wurde.

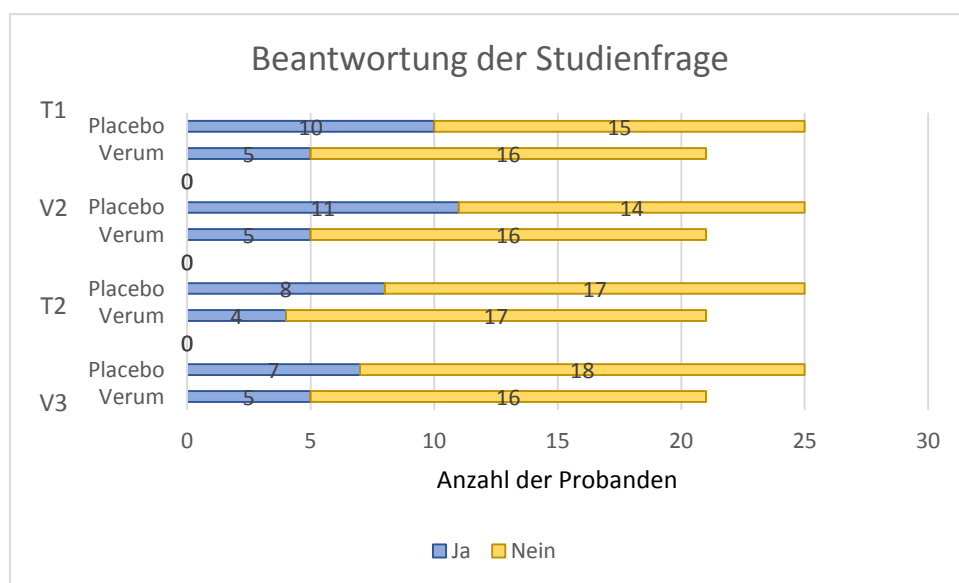


Abbildung 14: Beantwortung der Studienfrage nach Zeitpunkten (ITT Population)

Betrachtet man zunächst die Verumgruppe, fällt auf, dass sich ähnlich der PP Population mit zunehmender Studiendauer keine zusätzliche Verbesserung der Reizdarmsyndrombeschwerden einstellt. Nach einer Woche berichten 5 Teilnehmer (24%) über eine Besserung der Symptome, dieser Anteil bleibt auch für den weiteren Studienzeitraum konstant, obwohl die Dosis der Studienmedikation nach zwei Wochen auf 40 mg verdoppelt wurde. Eine Ausnahme stellt Telefonvisite 2 nach 3 Wochen dar, hier berichten nur 4 Probanden über eine Reduktion ihrer Beschwerden im Vergleich zu der Zeit vor der Studienteilnahme.

In der Placebogruppe fällt ein anfänglich besseres Ansprechen der Symptome auf die

Behandlung auf, nach einer Woche berichten 10 Teilnehmer (40%) über eine geringere Ausprägung der Erkrankung seit Beginn der Studie, nach zweiwöchiger Studiendauer sogar 11 Probanden (44%). Innerhalb der letzten zwei Wochen nimmt die Anzahl der Responder zum Zeitpunkt der Telefonvisite 2 zunächst auf 8 und zum Ende der Studie auf 7 Teilnehmer ab.

Mithilfe des exakten Fisher-Tests wird untersucht, ob die unterschiedlichen Ansprechraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant sind. Für den Vergleich zum Zeitpunkt der Telefonvisite 1 erhält man einen p-Wert von $p = 0,3465$. Dieser ist bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ nicht signifikant. Nach zweiwöchiger Dauer der Studie liegt der p-Wert bei 0,2170 und damit immer noch über dem festgelegten Signifikanzniveau von 5%. Nach 3 Wochen, also als die Teilnehmer die Studiendosis zum Zeitpunkt der Visite 2 verdoppeln konnten, wird mit einem p-Wert von $p = 0,5016$ erneut kein statistisch signifikant unterschiedliches Ansprechen auf die beiden Therapieformen erreicht. Erwartungsgemäß liegt daher – bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% – auch am Ende der Studie kein relevanter Unterschied bezüglich der Beschwerden der Studienteilnehmer im Vergleich der Behandlung mit dem Wirkstoff Neu-P11 und einem Placebo vor ($p = 1,0000$).

6.3.2 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Die Mittelwerte der erreichten Durchschnittswerte in der Verumgruppe sind in Abbildung 15 dargestellt.

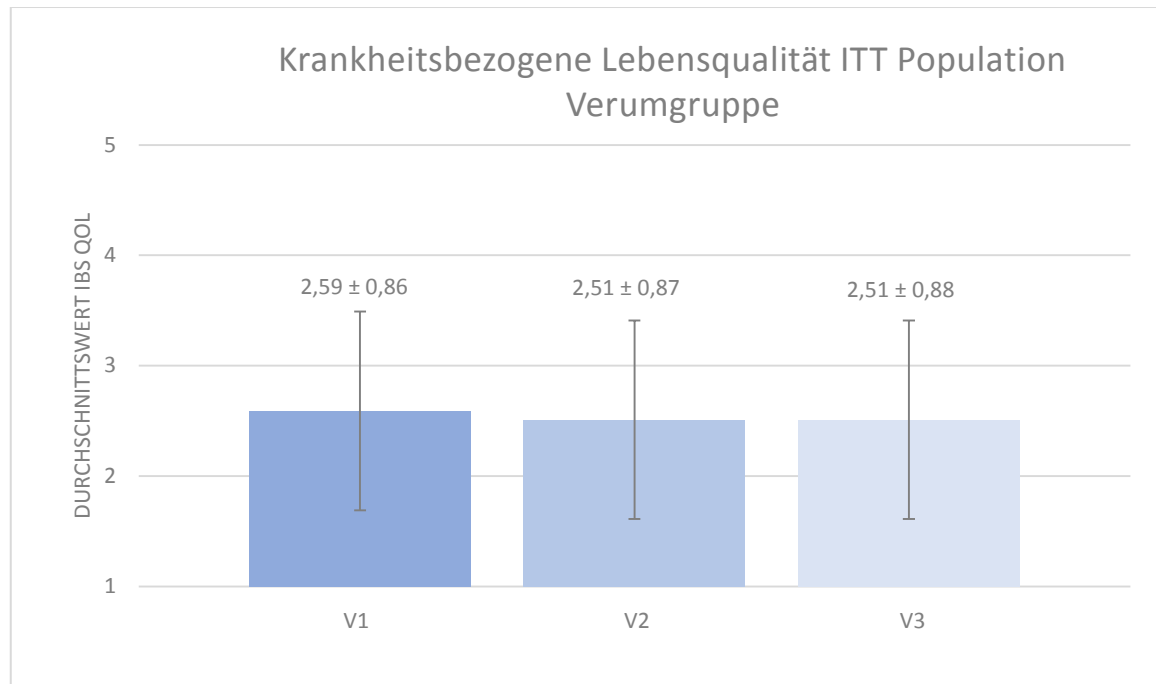


Abbildung 15: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (ITT Population)

Zu Beginn der Studie zeigt sich in der Verumgruppe der ITT Population mit einem Mittelwert von $\bar{X} = 2,59$ eine „etwas“ ($\triangleq 2$ Punkte) bis „mäßig“ ($\triangleq 3$ Punkte) eingeschränkte Lebensqualität. Wie auch in der PP Population sorgen die großen individuellen Unterschiede innerhalb der erreichten Durchschnittswerte für eine große Standardabweichung ($SD(\bar{x}) = 0,86$). Nach den ersten zwei Wochen der Studie sinkt der Mittelwert der Durchschnittswerte auf 2,51 Punkte bei einer anhaltend hohen Standardabweichung von $SD(\bar{x}) = 0,87$. Mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde errechnet, ob sich diese Veränderung als statistisch signifikant bewerten lässt, bei einem erzielten p-Wert von $p = 0,7188$ liegt in diesem Fall jedoch keine Signifikanz vor. Innerhalb der letzten beiden Studienwochen liegt der mittlere Durchschnittswert immer noch unverändert bei $\bar{X} = 2,51$, in diesem Fall erübrigt sich ein Test auf statistische Signifikanz für den Vergleich von Visite 2 und 3. Auch bei der

vergleichenden Beobachtung zwischen Beginn und Ende der Studie (V1 und V3) erhält man im Wilcoxon-Test einen p-Wert mit $p \gg \alpha$, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Wirkstoff Neu-P11 in einer Dosierung von 20 oder 40 mg keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die krankheitsbezogene Lebensqualität bei Reizdarmsyndrompatienten ausübt.

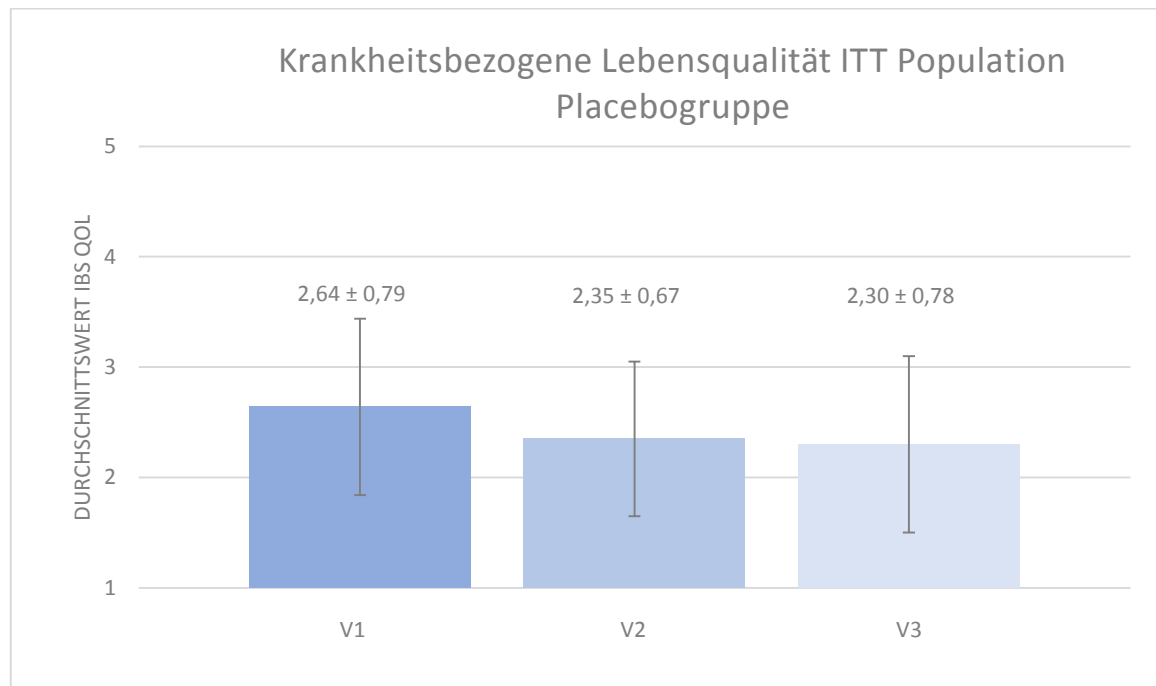


Abbildung 16: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (ITT Population)

Abbildung 16 zeigt die mittleren Durchschnittswerte der Placebogruppe der ITT Population. Ausgangspunkt ist mit bei einem Mittelwert von $\bar{x} = 2,64$ eine „etwas“ bis „mäßig“ reduzierte Lebensqualität, allerdings bei einer hohen Standardabweichung ($SD(\bar{x}) = 0,79$). Nach einer Studiendauer von einer Woche reduziert sich der Mittelwert auf $\bar{x} = 2,35$, was einer Differenz von $\Delta(\bar{x}) = 0,29$ Punkten ($\cong 7,25\%$) entspricht. Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben liefert für diese Veränderung einen p-Wert von $p = 0,7414$, sodass diese als nicht signifikant bewerten werden muss. Im Rahmen der letzten Studienphase verbessert sich die Lebensqualität weiterhin, hier allerdings nur um eine Differenz von $\Delta(\bar{x}) = 0,05$ Punkten. Auch hier liegt der p-Wert im Wilcoxon-Test weit über dem Signifikanzniveau. Für den Vergleich zwischen Visite 1 und Visite

6. Ergebnisse

3 errechnet sich ein p-Wert von $p = 0,7414$ mit $p \gg \alpha$, sodass sich auch über den gesamten Zeitraum der Studie kein statistisch signifikanter Einfluss einer Placebobehandlung auf die Reizdarmsyndrombeschwerden erheben lässt.

Zuletzt sollen beide Behandlungsarme miteinander verglichen und auf statistische Signifikanz getestet werden. Abbildung 17 zeigt die Mittelwerte der durchschnittlichen krankheitsbezogenen Lebensqualität für die beiden Therapiegruppen.

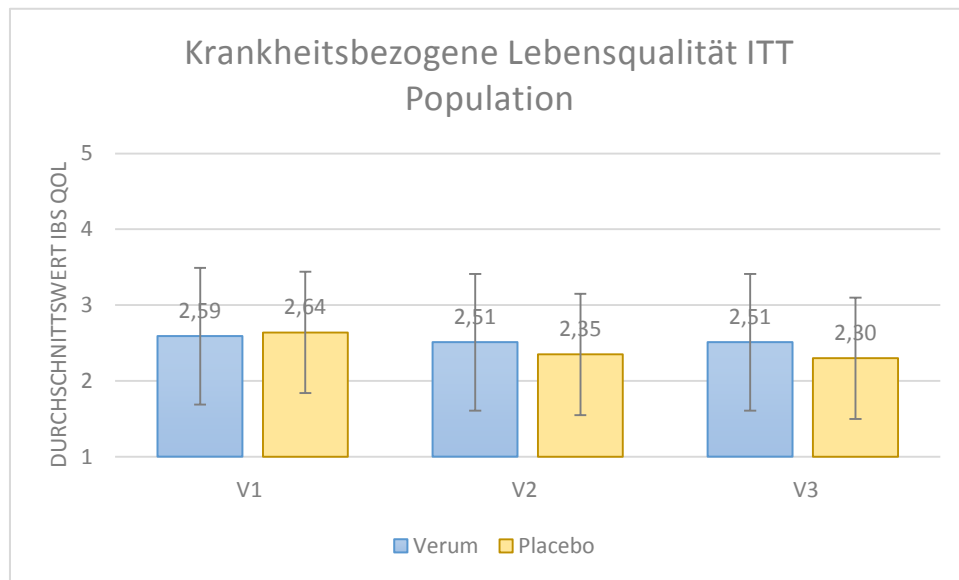


Abbildung 17: Krankheitsbezogene Lebensqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (ITT Population)

Zu Beginn der Studie findet sich mit einem Differenzbetrag von $\Delta(\bar{x})_{V1} = 0,05$ Punkten in der Verumgruppe eine leicht bessere Lebensqualität als in der Placebogruppe, zu diesem Zeitpunkt wird kein statistischer Test angewendet, da hier noch keine Behandlung mit dem Studienmedikament oder dem Placebo stattgefunden hat.

Nach einer Studiendauer von zwei Wochen hat sich die Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zum Ausgangswert verbessert, die Differenz zwischen den Gruppen ist auf $\Delta(\bar{x})_{V2} = 0,16$ Punkte angestiegen. Durch Signifikanztestung dieser Differenz mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests erhält man einen p-Wert von $p = 0,7120$, sodass in diesem Fall bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit

6. Ergebnisse

von 5% kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität zwischen den Behandlungsformen besteht. Am Ende der Studie ist die Differenz stärker ausgeprägt, durch die zusätzliche Verbesserung der Lebensqualität beträgt diese bei der Visite 3 $\Delta(\bar{x})_{v3} = 0,21$ Punkte. Auch hier erhält man einen p-Wert über dem Signifikanzniveau ($p = 0,6220$), sodass die Nullhypothese nicht verworfen werden kann.

6.3.3 Schlafqualität

Abbildung 18 zeigt die durchschnittlichen Gesamtwerte im Pittsburgh Sleep Quality Index der Verumgruppe.

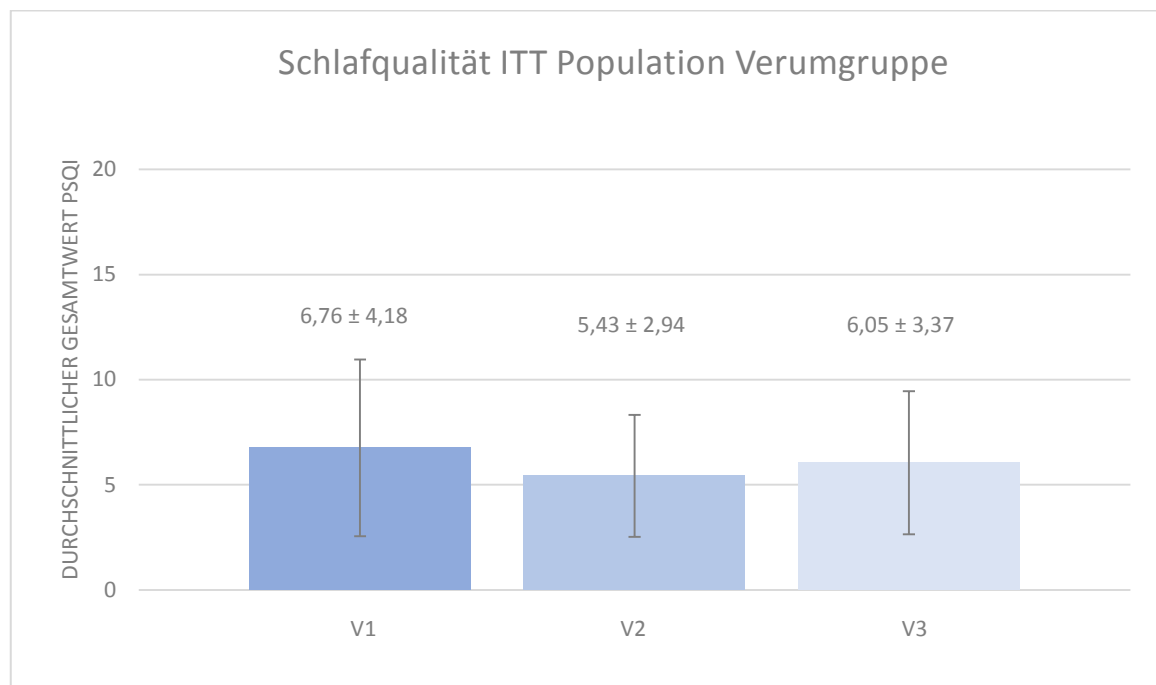


Abbildung 18: Schlafqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (ITT Population)

Zu Beginn der Studie liegt in der Verumgruppe mit einem durchschnittlichen Gesamtwert von $\bar{X} = 6,76$ eine eingeschränkte subjektive Schlafqualität vor. Die großen individuellen Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden bedingen die hohe Standardabweichung von $SD(\bar{x}) = 4,18$. Nach den ersten beiden Studienwochen hat sich der mittlere Gesamtwert auf $\bar{X} = 5,43$ Punkte reduziert, was einer Verbesserung von $\Delta(\bar{x}) = 1,33$ Punkten (6,33%) entspricht. Ob dieser Unterschied statistisch signifikant ist,

wird mithilfe des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben untersucht. Hier erhält man einen p-Wert von $p = 0,0131$, dieser liegt unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von 5% ($p < \alpha = 0,05$). Damit kann die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% verworfen und davon ausgegangen werden, dass der Wirkstoff Neu-P11 in einer Dosierung von 20 mg einen signifikanten Einfluss auf die Schlafqualität von Reizdarmsyndrompatienten ausübt.

In den letzten zwei Studienwochen wurde die Dosis des Wirkstoffs auf 40 mg verdoppelt. Im Vergleich zu der vorangegangenen Verbesserung der Schlafqualität fällt allerdings zum Zeitpunkt der Visite 3 mit einem durchschnittlichen Gesamtwert von $\bar{X} = 6,05$ dennoch eine reduzierte Schlafqualität auf. Testet man diesen Unterschied auf seine Signifikanz, erhält man im Wilcoxon-Test einen p-Wert von $p = 0,2150$. In diesem Fall ist $p > \alpha$, sodass von keiner signifikanten Verschlechterung der Schlafqualität durch die Dosiserhöhung ausgegangen werden kann.

Vergleicht man nun die Schlafqualität der Verumgruppe über den gesamten Zeitraum, erhält man einen p-Wert von $p = 0,1527$. Im Hinblick auf die vollständige Studiendauer von vier Wochen einschließlich der Dosiserhöhung des Wirkstoffs auf 40 mg darf daher die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Im Folgenden wird der Einfluss einer Behandlung mit einem Placebo auf die subjektive Schlafqualität der Studienteilnehmer bewertet. Abbildung 19 zeigt die durchschnittlichen Gesamtwerte der Placebogruppe im PSQI.

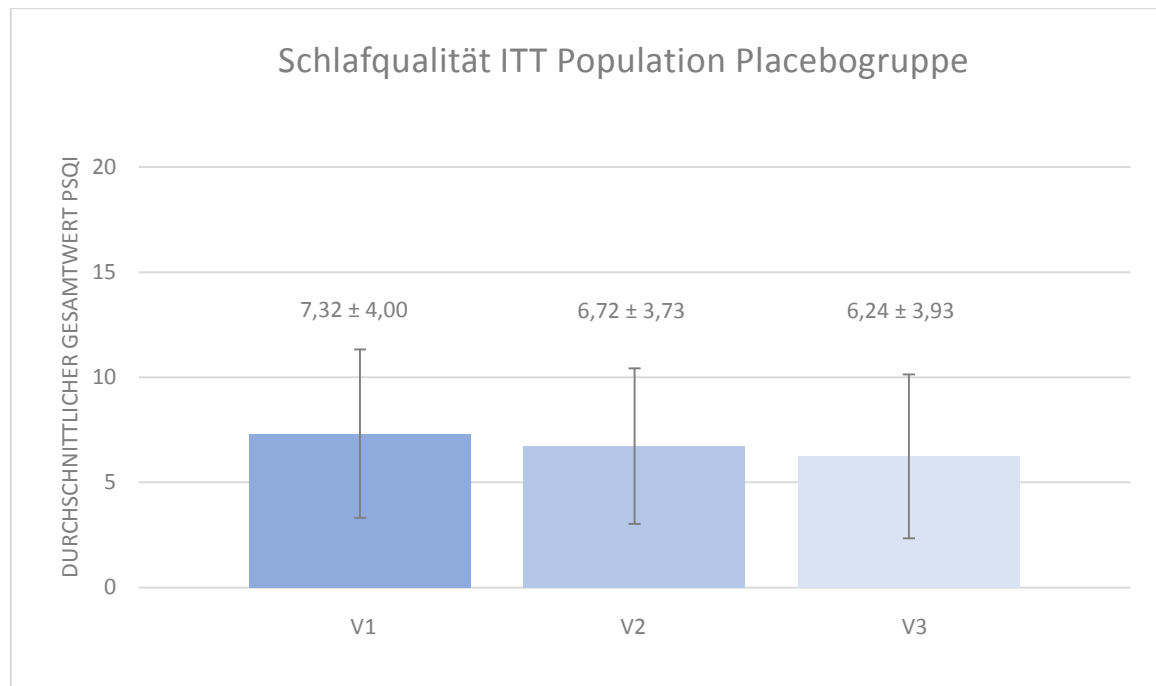


Abbildung 19: Schlafqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (ITT Population)

Zu Beginn der Studie liegt mit einem Durchschnittswert von $\bar{X} = 7,32$ eine eingeschränkte Schlafqualität vor, auch hier bedingen die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden der relativ kleinen Stichprobe die große Standardabweichung von $SD(\bar{x}) = 4,00$. Nach zwei Wochen zum Zeitpunkt der Visite 2 hat sich die Schlafqualität in der Placebogruppe auf $\bar{X} = 6,72$ Punkte verbessert, dies entspricht einer Differenz von $\Delta(\bar{x}) = 0,6$ Punkten ($\cong 2,8\%$). Im Wilcoxon-Test erhält man für diese Veränderung einen p-Wert von $p = 0,3681$, bei einem 5%igen Signifikanzniveau ist diese Verbesserung daher als nicht signifikant zu bewerten.

Bis zur letzten Studienvisite ist eine weitere Reduktion des Durchschnittswertes auf $\bar{X} = 6,24$ Punkte zu beobachten. Im Vergleich zur Visite 2 ist diese Veränderung mit einem p-Wert von 0,3371 nicht statistisch signifikant.

Vergleicht man nun die Verbesserung der subjektiven Schlafqualität über den ganzen Studienzeitraum, erhält man eine Verbesserung um $\Delta(\bar{x}) = 1,08$ Punkte, was 5,1 % der Skala entspricht. Durch die stetig hohe Standardabweichung errechnet sich im Wilcoxon-Test dennoch ein p-Wert von 0,0784, womit $p > \alpha$ ist. Die Behandlung mit

einem Placebo hat also mit 5%iger Irrtumswahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Schlafqualität von Reizdarmsyndrompatienten.

Ob sich die Veränderungen der subjektiven Schlafqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen signifikant unterscheiden, soll mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht werden. Abbildung 20 zeigt die Schlafqualität für beide Gruppen.

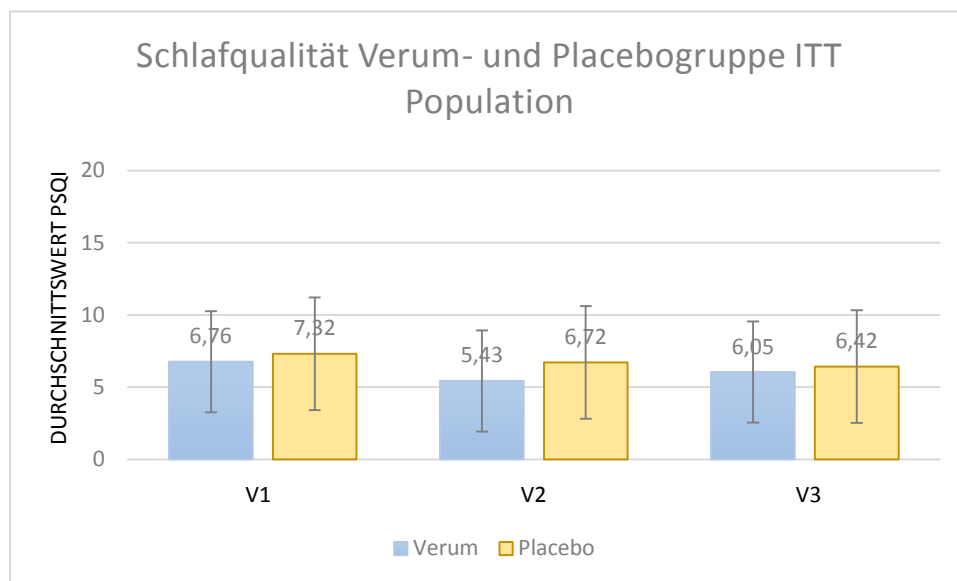


Abbildung 20: Schlafqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (ITT Population)

Zu Beginn der Studie findet sich in der Placebogruppe im Vergleich zur Verumgruppe eine leicht schlechtere Schlafqualität bei einer Differenz von $\Delta_{(\bar{x}) V1} = 0,56$ Punkten. Bei Visite 2 hat sich die Differenz der Mittelwerte auf $\Delta_{(\bar{x}) V2} = 1,29$ vergrößert, da die absolute Verbesserung der Lebensqualität in der Verumgruppe stärker ausgeprägt ist als in der Kontrollgruppe. Der Mann-Whitney-U-Test liefert in diesem Fall $p = 0,3173$, d.h. hier liegt der errechnete p-Wert über dem Signifikanzniveau und es kann nicht von einem stärkeren Einfluss des Wirkstoffs Neu-P11 (bei einer Dosierung von 20 mg) auf die Schlafqualität der Teilnehmer ausgegangen werden. Am Ende der Studie ist der Mittelwert im PSQI in der Placebogruppe weiterhin gesunken, in der Verumgruppe hat sich die Schlafqualität jedoch leicht verschlechtert, sodass hier nur eine Differenz der Durchschnittswerte von $\Delta_{(\bar{x}) V3} = 0,37$ Punkten erreicht wird. Für die Visite 3 ergibt sich

ein p-Wert von $p = 0,9761$, sodass bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% kein Benefit für die Schlafqualität von Reizdarmsyndrompatienten durch die Behandlung mit dem Wirkstoff Neu-P11 in einer Dosierung von 40 mg zu erwarten ist.

6.4 Sicherheit des Wirkstoffs

An dieser Stelle soll der Einfluss des Wirkstoffs Neu-P11 auf die Vitalparameter der Probanden der PP Population erhoben werden, um ein Maß für die Sicherheit des Medikaments bei oraler Einnahme von 20 bzw. 40 mg zu erhalten.

Für die mittlere Pulsfrequenz ergeben sich Werte von $75/\text{min} \pm \text{SD}(\bar{x}) = 7/\text{min}$ bei Visite 1, $75/\text{min} \pm \text{SD}(\bar{x}) = 8/\text{min}$ bei Visite 2 und $74/\text{min} \pm \text{SD}(\bar{x}) = 9/\text{min}$ bei Visite 3. Die Durchschnittswerte sind weitgehend identisch und normofrequent, auch bei Addition oder Subtraktion der Standardabweichungen gelangt man nicht in den brady- oder tachykarden Bereich. Es ist davon auszugehen, dass Neu-P11 keinen Einfluss auf die Herzfrequenz der Studienteilnehmer ausübt.

Bezüglich des mittleren Blutdrucks erhält man Mittelwerte von $120/80 \text{ mmHg} \pm \text{SD}(\bar{x}) = 11/5 \text{ mmHg}$ bei Visite 1, $118/80 \text{ mmHg} \pm \text{SD}(\bar{x}) = 10/5 \text{ mmHg}$ bei Visite 2 und $117/82 \text{ mmHg} \pm \text{SD}(\bar{x}) = 11/6 \text{ mmHg}$ bei Visite 3. Hier ergibt sich eine minimale blutdrucksenkende Entwicklung für den systolischen Wert, die allerdings durch die geringe Ausprägung von $\Delta(\bar{x}) = 2 \text{ mmHg}$ zu vernachlässigen ist. Auch in diesem Fall gelangt man \pm der Standardabweichung nicht in bedrohlich hypo- oder hypertone Bereiche.

Insgesamt darf davon ausgegangen werden, dass der Wirkstoff Neu-P11 keinen signifikanten Einfluss auf die erhobenen Vitalparameter ausübt.

6.5 Adverse Events

Insgesamt traten bei allen eingeschlossenen 47 Patienten 3 Adverse Events auf.

Eine weibliche 53jährige Probandin der Placebogruppe berichtete über eine abends einmalig aufgetretene, nicht als störend empfundene Müdigkeit. Eine Ursache konnte hier nicht eruiert werden, es wurde keine Intervention vorgenommen. Ein

Zusammenhang mit der Studienmedikation konnte zum Ereigniszeitpunkt nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Probandin, die ein Placebo erhielt, berichtete über eine dreitägige Episode andauernder abdomineller Krämpfe. Hier wurde die Ursache als am ehesten durch das Studienmedikament kategorisiert, nach Entblindung wurde dieser Zusammenhang jedoch ausgeschlossen. Die Patientin behandelte dieses Ereignis nicht zusätzlich medikamentös.

In der Verumgruppe berichtete ein männlicher Proband über eine unter doppelter Dosis zunehmende Antriebslosigkeit und depressive Verstimmung. Nach Pausierung der Medikation besserten sich diese Beschwerden, daher besteht ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation.

6.6. Drop-Outs

In diesem Abschnitt sollen die während des Studienzeitraumes aus der Untersuchung ausgeschiedenen Teilnehmer mit dem Grund für den Abbruch ihrer Teilnahme kurz vorgestellt werden.

In der Verumgruppe schieden von den anfänglichen Teilnehmern insgesamt vier Probanden aus. Ein Teilnehmer war bereits zum Zeitpunkt der Telefonvisite 1 nicht mehr zu erreichen, zwei Probanden erschienen nicht zur Studienvsiste 2 und ein Patient nahm einschließlich Visite 2 teil. Auf telefonische Nachfrage gaben diese Probanden an, die Teilnahme an der Studie sei ihnen zu aufwändig oder sie hätten sich doch für eine andere Therapie entschieden.

In der Placebogruppe brachen von insgesamt 25 Teilnehmern zwei Patienten die Studie nach Visite 1 ab; auch in diesem Behandlungsarm war einem Probanden die Anfahrt nach Großhadern zu weit, der zweite Patient hatte das Gefühl, nicht von der Medikation zu profitieren.

7. Diskussion

7.1 Methodenkritik

7.1.1 Studienpopulation

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine klinische Phase-II-Studie, die der Überprüfung des Therapiekonzepts (Proof of Concept) und der Auswahl einer geeigneten Dosis (Dose Finding) des entsprechenden Wirkstoffs dient. Üblicherweise werden Arzneimittelstudien dieser Phase an Populationen von etwa 50 – 100 Probanden durchgeführt, die in diesem Fall festgelegte theoretische Teilnehmerzahl von 40 Patienten (praktisch haben 46 Probanden die Studie vollständig abgeschlossen) liegt damit unter der gängigen Populationsgröße. Dieser vergleichsweise kleine Stichprobenumfang liefert für die Auswertung nur wenige Datenreihen, was in der statistischen Analyse die Problematik beinhaltet, dass die Aussagekraft der angewendeten Tests sinkt. Konkret steigt im Rahmen kleiner Stichproben die Wahrscheinlichkeit für einen β -Fehler (Fehler 2. Art), die Nullhypothese beizubehalten, obwohl die Alternativhypothese zutrifft. Dementsprechend sinkt die durch $1 - \beta$ definierte Wahrscheinlichkeit eines Tests, eine zutreffende Alternativhypothese auch als solche zu erkennen. Diese quantifiziert die Testschärfe bzw. Güte eines Tests (Power).²⁶³

Des Weiteren präsentiert sich die Studienpopulation durch die relativ liberalen Ein- und Ausschlusskriterien als sehr uneinheitliche Studiengruppe. Diese Heterogenität kann ebenfalls einen Einfluss auf die Fehlentscheidungen im Rahmen statistischer Tests haben. Konkret auf die vorliegende Studie bezogen steigt das Risiko für den bereits erwähnten β -Fehler, je weniger sich die Mittelwerte der Kontroll- und der Behandlungsgruppe unterscheiden. Durch die großen Divergenzen innerhalb der beiden Behandlungsarme ergeben sich jeweils ähnliche Mittelwerte und hohe Standardabweichungen, was durch strengere Ein- und Ausschlusskriterien mit konsekutiver Homogenisierung der Behandlungsgruppen reduziert werden könnte.

Retrospektiv erscheint es zusätzlich sinnvoll, die Studienpopulation in verschiedene Altersgruppen sowie nach Geschlecht zu kategorisieren. In Kapitel 2.1 wurde dargelegt, dass die physiologische Melatoninsekretion im Alter sowie in der weiblichen Postmenopause abnimmt.^{264, 265} Bei der in dieser Studie vorliegenden Anzahl von 46 Probanden bietet sich diese Unterscheidung nicht an, da somit die Stichprobenumfänge und die statistische Aussagekraft zusätzlich reduziert würden. In einer größer angelegten Studie könnte dennoch eine Differenzierung der Probanden zwischen „männlich“ und „weiblich“ sowie zwischen „< 50 Jahre“ und „> 50 Jahre“ erfolgen, um den jeweils unterschiedlichen physiologischen Grundlagen und Divergenzen hinsichtlich des Hormonmetabolismus gerecht zu werden. In einer Studie von Wisniewska-Jarosinska et al.²⁶⁶ wurden mit Populationsgrößen von jeweils 30 Frauen pro Untersuchungsgruppe bei postmenopausalen Probandinnen signifikant geringere renale Exkretionsraten des Melatonin-Metaboliten 6-HMS gemessen als bei Frauen der Altersgruppe 20-39 Jahre. Es kann daher angenommen werden, dass sich auch durch eine Unterscheidung der Teilnehmer nach Alter in einer weiteren Phase-II- oder Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Neu-P11 klinisch relevante Differenzen ergeben.

7.1.2 Confounder

Unter dem Begriff Confounder versteht man einen „Störfaktor“, der in klinischen Studien einen Einfluss auf die abhängige Variable (in dieser Studie die Reizdarmsyndrom-typischen Beschwerden sowie Schlaf- und krankheitsbezogene Lebensqualität) ausüben und somit den Zusammenhang zwischen unabhängiger Variable (hier der Wirkstoff Neu-P11) und dem zu untersuchenden Endpunkt verfälschen kann. Wird eine Untersuchung durch eine solche Drittvariable verzerrt, ist die interne Validität der Studie nicht mehr gewährleistet, da Veränderungen der abhängigen Variablen nicht mit Sicherheit auf die unabhängige Variable zurückgeführt werden können, wodurch das Outcome der Untersuchung verfälscht wird. Um eine solche Konfundierung zu verhindern bzw. zu minimieren, sollten mögliche Störfaktoren erkannt werden und nach Möglichkeit in der statistischen Analyse beachtet werden.

In der hier vorliegenden Studie können in diesem Zusammenhang verschiedene Faktoren zu einer solchen Verzerrung führen.

Zunächst weisen viele der Teilnehmer neben dem Reizdarmsyndrom weitere Komorbiditäten auf. Die beim Screening durchgeführte Anamnese erlaubt zwar einen groben Überblick über Vorerkrankungen und Nebendiagnosen, diese gehen allerdings eher in die Charakterisierung der Studienpopulationen (s. Kapitel 6.1) ein. Die alleinige Dokumentation solcher Erkrankungen und der regelmäßigen Medikation erlaubt es nicht, einen Einfluss auf die Reizdarmsyndrom-typischen Beschwerden sowie die Lebens- und die Schlafqualität und letztlich auf das Outcome der Studie zu belegen oder zu quantifizieren.

Des Weiteren werden – unabhängig von den Komorbiditäten, der Medikamentenanamnese und den Voroperationen – weitere individuelle Umstände und Einflussfaktoren, wie z.B. Lebensstil, berufliche Tätigkeit etc. im Rahmen der Studie nicht erfasst. Konkret wäre beispielsweise vorstellbar, dass sich ein Teilnehmer, der beruflich einer körperlich anstrengenden Arbeit nachgeht, im Alltag stärker durch seine abdominalen Beschwerden beeinträchtigt fühlt und somit über eine schlechtere krankheitsbezogene Lebensqualität berichtet als Patienten, die physisch weniger belastende Tätigkeiten ausüben. Etwaige dadurch bedingte Verzerrungen der Ergebnisse werden durch die fehlende Beachtung solcher Faktoren verkannt, was die interne Validität der Studie gefährdet.

Einen weiteren bedeutenden Confounder stellt die psychische Konstitution der Teilnehmer dar. In Kapitel 1.3 wurden bereits bei Reizdarmsyndrompatienten häufige psychiatrische Diagnosen, wie z. B. Angststörungen, Depressionen, Somatisierungsstörungen und Phobien vorgestellt. Neben solchen manifesten Erkrankungen findet sich allerdings auch eine positive Korrelation zwischen der Diagnose einer funktionellen Darmerkrankung und spezifischen Persönlichkeitsmerkmalen wie Neurotizismus, Extrovertiertheit und Hypochondrie.²⁶⁷ Während existente Diagnosen im Rahmen der Anamnese einfach zu erheben sind, können die genannten persönlichen Eigenschaften der Teilnehmer, die ebenfalls einen starken Einfluss auf das Krankheitserleben sowie den berichteten Schweregrad der Symptome ausüben, nur schwer erfasst werden. Es wäre daher sinnvoll, die Studienvisiten um zusätzliche psychiatrische Fragebögen (z.B. Freiburger Persönlichkeitsinventar, Fragebogen zur Abschätzung Psychosomatischen Krankheitsgeschehens, Beck Depression Inventory o.ä.) zu erweitern, um grundlegende

Einstellungen und Persönlichkeitsakzentuierungen zu erfassen und die Ergebnisse dieser Instrumente mit den Scores im QoL-Fragebogen und PSQI in Verbindung bringen zu können.

Ebenfalls wurde in der Einleitung beschrieben, dass abdominelle Symptome von Reizdarmsyndrompatienten häufig postprandial verstärkt auftreten (vgl. Kapitel 1.3), daher ist naheliegend, dass die Ernährungsgewohnheiten der Probanden einen erheblichen Einfluss auf die gastrointestinale Symptomatik haben. Diesbezüglich erscheint es sinnvoll, die Teilnehmer für den Zeitraum der Studie ein Ernährungstagebuch führen zu lassen, um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse z.B. aufgrund exotischer Nahrungsmittel oder ungewohnter Zeitpunkte der Mahlzeiten in Betracht ziehen zu können. Auf die mögliche Erfassung der Ernährungsgewohnheiten wird in Kapitel 7.1.4 genauer eingegangen.

7.1.3 Studienzeitraum

Die vorliegende Studie entspricht einer klinischen Phase-II-Studie, die der Überprüfung des Therapiekonzeptes und der Auswahl einer geeigneten Dosis dient. Im vorangegangenen Abschnitt wurde bereits erwähnt, dass Studien dieser Phase zwar meist an größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden, für den Zeitraum der Untersuchung gibt es hingegen keine einheitlichen Vorgaben.²⁶⁸ Die hier veranschlagte Dauer von vier Wochen sollte daher im Vergleich mit bisherigen Studien bewertet werden.

Im Rahmen solcher Untersuchungen wurden sowohl zu Melatonin- und Serotoninanaloge als auch zu Neu-P11 signifikante Ergebnisse bereits nach Zeiträumen von zwei Wochen erreicht (vgl. Kapitel 2.3, 2.4 und 3.5). Konkret konnten in derartigen Studien abdominelle Schmerzen reduziert, die rektale Schmerztoleranzgrenze gesteigert, sowie die subjektive Schlafqualität verbessert werden.^{269, 270} Der hier festgelegte Studienzeitraum von vier Wochen sollte daher erwartungsgemäß ausreichen, um ein statistisch signifikantes Outcome zu erzielen.

Für die Überwachung möglicher Nebenwirkungen lässt sich im Hinblick auf die Dauer der Studie zweiseitig argumentieren. Wenn durch die Rezeptorinteraktionen binnen eines Zeitraums von vier Wochen erwünschte Wirkungen zu erwarten sind, können durch diesen Mechanismus auch unerwünschte Wirkungen auftreten. Um die

allgemeine Verträglichkeit des Wirkstoffs zu testen, reichen die hier beobachteten vier Wochen daher aus. Es bleibt in dieser Studie allerdings offen, ob sich langfristige Effekte der hormonalen Umstellung möglicherweise später bemerkbar machen und sich z. B. im Falle der Melatoninwirkung des Wirkstoffs bei den hier vorliegenden Dosierungen von 20 und 40 mg beispielsweise im Rahmen eines gesteigerten Schlafbedürfnisses oder einer vermehrten Tagesmüdigkeit manifestieren. Es wäre daher ratsam, den Wirkstoff Neu-P11 in gleicher Dosierung über einen längeren Zeitraum erneut klinisch zu testen.

7.1.4 Studiendesign

In der Einleitung (s. Kapitel 1.4) wurde bereits der stark fluktuierende Charakter der Symptome bei Reizdarmsyndrompatienten beschrieben. In dessen Rahmen sind große individuelle Unterschiede nicht nur hinsichtlich der Beschwerdeart und –intensität, sondern auch der Symptombdauer und –frequenz zu beobachten. Dieser Umstand beinhaltet für die vorliegende Studie zwei Risiken: Zum einen ist es möglich, dass kurzzeitige Verbesserungen der Symptomatik durch das lediglich dreimalige Ausfüllen der Fragebögen im Abstand von jeweils zwei Wochen verkannt werden. Dabei ist es vorstellbar, dass die Beschwerden eines Teilnehmers durch Neu-P11 zwar gelindert werden, sich allerdings nach zwei Wochen durch die variable Krankheitsausprägung wieder verschlechtern und das anfängliche Ansprechen auf die Therapie im Studienprotokoll nicht aufgenommen wird. Zum anderen kann der kurze Studienzeitraum bei manchen Probanden in ein symptomfreies oder wenigstens -armes Intervall fallen, sodass die mögliche positive Wirkung des Wirkstoffs zu gering ausfällt, als dass sie durch die Fragebögen erfasst würde.

Auch wurde im einleitenden Kapitel die mögliche Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme dargelegt, die von einigen Patienten beschrieben wird. Um ein Confounding durch die Ernährung zu vermeiden, wurden die Studienteilnehmer belehrt, ihre Ernährungsgewohnheiten während der Studienteilnahme nicht zu verändern und auf zusätzliche Nahrungsergänzungsmittel, Ballaststoffe oder weitere Abweichungen, die sich auf gastrointestinale Funktionen und Stuhlgewohnheiten auswirken könnten, zu verzichten. Das Einhalten der „normalen“ (i.S. von alltäglichen) Ernährung wurde auch als eines der Einschlusskriterien (s. Anhang) formuliert. Dennoch ist anzunehmen, dass

sich die Teilnehmer über die vier Wochen der Studiendauer wenigstens leicht unterschiedlich ernährt haben, in diesem Zusammenhang kann auch ein erhöhter Fettgehalt der Mahlzeiten oder ein ungewohnt spätes Abendessen zu Reizdarmsyndrom-typischen Beschwerden und somit – was in dieser Arbeit von vorrangigem Interesse ist – zu Einschränkungen von Lebens- und Schlafqualität führen. Derartige Abweichungen im Ernährungsplan wurden jedoch nicht im Studienprotokoll aufgenommen und könnten somit einen beschwerdebessernden Einfluss der Studienmedikation maskieren.

Der Begriff der internen Validität einer Studie beschreibt die Tatsache, dass die gemessene abhängige Variable einer Studie durch die unabhängige Variable bedingt ist. Treten Veränderungen im Ernährungsplan hinzu und beeinflussen diese als Störfaktor das Outcome der Studie, ist die interne Validität nicht mehr gewährleistet (s. a. Kapitel 7.1.2) Die Instruktion der Teilnehmer, ihre üblichen Ernährungsgewohnheiten beizubehalten, ist ein guter Ansatz, um diese Art des Confoundings zu verhindern. Es wäre jedoch möglicherweise sinnvoll gewesen, die Probanden zusätzlich ein Ernährungstagebuch führen zu lassen, um auch den Einfluss geringerer Veränderungen im Diätplan erfassen zu können. Allerdings hätte sich letztendlich im Rahmen der Auswertung die Schwierigkeit ergeben, Veränderungen in der Beantwortung der Studienfragebögen nicht eindeutig auf den Wirkstoff oder die Ernährung zurückführen zu können, was eine Etablierung möglicher Kausalzusammenhänge erschwert.

7.1.5 LOCF Methode

Das Prinzip der LOCF (Last Observation Carried Forward) Methode wurde bereits in Kapitel 5.11.1 angesprochen und wird an dieser Stelle detaillierter ausgeführt.

Bei der Analyse der ITT Population, also aller randomisierten Probanden, die (konkret bezogen auf diese Studie) mindestens an Visite 1 teilgenommen haben, ergibt sich bei der statistischen Auswertung der Fragebögen die Schwierigkeit, dass für die während des Studienzeitraums ausgeschiedenen Probanden (drop-outs) in der Zeit nach ihrem Ausschluss keine auswertbaren Daten mehr vorliegen.

Würde man die drop-outs aus der späteren Analyse einfach eliminieren, wären zwei verschiedene Richtungen hinsichtlich der Verfälschung der Ergebnisse möglich. Nimmt man an, dass gerade die Individuen, die besonders von Therapie mit der Studienmedikation profitieren und daher keine Motivation aufweisen, sich weiterhin an

die Studienbedingungen zu halten, ausscheiden, würde man falsch-negative Ergebnisse erhalten, da ein Teil der Neu-P11-Responder aus der Studie ausgeschlossen wäre. Geht man im Gegensatz dazu davon aus, dass eher die Probanden die Studie abbrechen, bei denen sich die Behandlung mit der Studienmedikation als subjektiv wirkungslos erwiesen hat oder bei denen Nebenwirkungen aufgetreten sind, führte dieser Ausschluss zu falsch-positiven Ergebnissen, da viele Non-Responder in der Auswertung nicht mehr berücksichtigt würden. Um der Gefahr dieser Ergebnisverzerrung zu begegnen, muss eine Methode gefunden werden, um die fehlenden Daten der ITT Population zu ersetzen.

Im Rahmen der LOCF Methode wird für die ausgeschiedenen Individuen der zuletzt dokumentierte Wert der Fragebögen (Last Observation) für die fehlenden Studienvisiten fortgesetzt (Carried Forward). Ohne die genaue Tendenz der jeweiligen Symptome bzw. Studienfragebögen zu kennen, wird in diesem Modell der letzte erreichte Wert als orientierender Mittelwert und ausreichende Schätzung für die kommenden Visiten angenommen. Durch diese Methode müssen keine Probanden aufgrund mangelnder Daten aus der Analyse ausgeschlossen werden und gehen zu jedem Studienzeitpunkt wenigstens mit einem ungefähren Wert in die statistische Berechnung mit ein. Allerdings birgt dieses Vorgehen auch Nachteile: Die einfache Übernahme des letzten observierten Wertes berücksichtigt nicht, ob sich die Beschwerden (sowie die Lebens- und die Schlafqualität) der drop-outs bei weiterer Einnahme der Studienmedikation verbessert oder verschlechtert hätten. Zudem wird nicht verfolgt, wie sich die Beschwerden nach dem Ausscheiden dieser Probanden ohne die Studienmedikation verhalten. Dadurch ist nicht mehr nachzuvollziehen, ob sich eine anfängliche Beschwerdeverbesserung nach Absetzen des Wirkstoffs wieder verschlechtert bzw. sich eine Verschlechterung der Symptome nach Karenz des Wirkstoffs wieder erholt und demzufolge, ob ein Zusammenhang mit der Medikation in Betracht gezogen werden kann.²⁷¹

Dennoch scheint die LOCF Methode aufgrund ihrer bei dem vorliegenden Studiendesign guten Anwendbarkeit am besten geeignet zu sein. Andere Ansätze, um in klinischen Studien fehlende Daten zu ersetzen, wie z. B. die Wachstumskurvenanalyse, benötigen wenigstens zwei Datensätze pro ausgeschiedenem Teilnehmer, um aus dem vorhandenen Datenpaar einen Trend für den jeweiligen Probanden abschätzen und damit die fehlenden Angaben ersetzen zu können. Die Methode des Worst Case

Scenario, in der davon ausgegangen wird, dass alle drop-outs der Verumgruppe nicht auf die Therapie ansprechen und die ausgeschiedenen Probanden der Placebogruppe von der Studienteilnahme profitieren, ist hingegen eher bei dichotomen Merkmalsausprägungen sinnvoll und würde sich daher nur für die Auswertung der Studienfrage anbieten. Allerdings geht mit dieser Methode eine vermutlich größere Gefahr der Ergebnisverzerrung einher als im Rahmen der LOCF Methode.

Letztlich bleibt unklar, in welchem Umfang die vorliegenden Ergebnisse durch die LOCF Methode verfälscht wurden. Da die drop-outs nach ihrem Ausscheiden aus der Studie nicht weiter verfolgt wurden, ist kein Ansatz verfügbar, um diese Verzerrung zu quantifizieren. Jedoch sind aus der Verumgruppe nur 4 von 21 Teilnehmern (19%) und aus der Placebogruppe 2 von 25 (8%) ausgeschieden, daher ist die Verfälschung des Outcomes in dieser Studie geringgradig zu erwarten.

7.1.6 Kontrollgruppe

Um die Wirksamkeit des Wirkstoffs Neu-P11 auf die Symptome von Reizdarmsyndrompatienten zu erheben, wurde die Studienpopulation in eine Verum- (n=21) und eine Placebogruppe (n=25) aufgeteilt. Unter der Voraussetzung, das pharmakologisch wirkungslose Placebo habe keinen Einfluss auf das Beschwerdebild der Studienteilnehmer, stellt die Placebopopulation die Kontrollgruppe dar, deren Ergebnisse mit der Verumgruppe verglichen werden, um etwaige Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf ihre statistische Signifikanz zu testen.

Neben vielen anderen Diagnosen, in deren Ätiopathogenese der psychischen Konstitution der Erkrankten eine Bedeutung zuzukommen scheint, weisen gerade Reizdarmsyndrompatienten in klinischen Studien hohe Placeboansprechraten von bis zu 71% auf, wie eine Metaanalyse von Patel et al. zeigt.²⁷² Auch in der vorliegenden Arbeit berichten die Teilnehmer der Placebogruppe über eine Besserung sowohl der allgemeinen Beschwerden (nach einer Woche (bei Telefonvisite 1) 47,8% der Probanden) als auch der krankheitsbezogenen Lebens- und der subjektiven Schlafqualität. Diese Ergebnisse erreichen zwar keine statistische Signifikanz, dieser Umstand kann jedoch durch die kleine Studienpopulation und die dadurch zustande kommenden hohen Standardabweichungen bedingt sein (s.o.). Aufgrund dieses positiven Einflusses des Placebos kann der statistische Vergleich der beiden

Behandlungsarme die Ansprechraten der Verumgruppe maskieren und zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Um die tatsächliche Wirksamkeit von Neu-P11 zu eruieren, erscheint daher der Vergleich innerhalb der Verumgruppe zwischen den einzelnen Zeitpunkten sinnvoller; andererseits bleibt auch hier angesichts der hohen Placeboansprechraten unklar, ob der Erfolg tatsächlich auf den Wirkstoff Neu-P11 oder die alleinige Tatsache einer oralen Therapie zurückzuführen ist.

Die oben erwähnte Metaanalyse ergibt des Weiteren, dass die Placeboansprechraten mit zunehmender Strenge der Einschlusskriterien (z.B. Erfüllung der Rome-III-Kriterien) und steigender Häufigkeit der Studienvisiten abnehmen. Die dieser Studie zugrunde liegenden Einschlusskriterien (s. Anhang) erscheinen im Hinblick auf das Reizdarmsyndrom (Rome-III-Kriterien, Ausschluss chronisch entzündlicher oder maligner Erkrankungen) zwar ausreichend, die Studienpopulation könnte aber durch zusätzliche Ausschlusskriterien (z.B. in Bezug auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten) weiter homogenisiert werden. Die Häufigkeit der Studienvisiten (insgesamt dreimal im Abstand von zwei Wochen, zusätzlich telefonischer Kontakt nach Woche 1 und Woche 3) sollte nicht zwingend erhöht werden, da somit die Bereitschaft zur Teilnahme reduziert werden könnte. Mögliche weitere Ansatzpunkte, um die Placeboansprechraten zu reduzieren, wären eine bessere Überwachung etwaiger Confounder, wie z.B. psychischer Parameter (s. Kapitel 7.1.2) sowie eine Verlängerung des Studienzeitraumes (s. Kapitel 7.1.1).

7.2 Schlafqualität

Schon zu Beginn der Studie ist unklar, ob die reduzierte Schlafqualität der Reizdarmsyndrompatienten durch die Erkrankung bedingt ist oder umgekehrt eine schlechte Schlafqualität zu einer Verstärkung der Erkrankung führt (vgl. Kapitel 1.4)²⁷³.

Im Rahmen der durchgeführten Studie findet sich für die PP und die ITT Population eine statistisch signifikante Verbesserung der subjektiven Schlafqualität nach einer zweiwöchigen Einnahme des Wirkstoffs Neu-P11 in einer Dosierung von 20 mg. Bei dem hier durchgeführten Wilcoxon-Test liegen die errechneten p-Werte (0,0293 für die PP Population bzw. 0,0131 für die ITT Population) allerdings nur knapp unter dem Signifikanzniveau von 5%. In Zusammenschau mit dem kleinen Stichprobenumfang der Verumgruppe ist es möglich, dass in diesem Fall ein Fehler 1. Art vorliegt und die Nullhypothese fälschlicherweise verworfen wurde. Eine weitere Steigerung der Schlafqualität wird nach der Einnahme der doppelten Dosis nicht berichtet, im Gegenteil sinkt die subjektive Schlafqualität sogar erneut, was sich in einem höheren durchschnittlichen Gesamtwert im PSQI niederschlägt; diese Veränderung erreicht allerdings keine statistische Relevanz. Der Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests liefert zu keinem Zeitpunkt der Studie einen Anhaltspunkt für einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Zusammenfassend ist daher anzunehmen, dass Neu-P11 in dieser Studie keinen relevanten Einfluss auf die Schlafqualität der Teilnehmer ausüben konnte. Auch in mehreren vorangegangenen Studien zum Einsatz von Melatonin bei Reizdarmsyndrompatienten wurde zwar eine Verbesserung abdomineller Symptome, jedoch keine fördernde Wirkung auf die subjektive oder objektive Schlafqualität der Probanden erhoben. Die gastrointestinalen Effekte des Hormons scheinen daher unabhängig von der zentralnervösen Wirkung zu sein.^{274 275}

Eine Metaanalyse von Ferracioli-Oda et al.²⁷⁶ hingegen ergab, dass Melatonin sowohl die Einschlafzeit verkürzt als auch die Gesamtschlafzeit verlängert, wobei diese Effekte positiv mit der Länge der Einnahmedauer und der Dosierung korrelieren. In diese Metaanalyse gingen viele Studien mit ebenfalls kleinen Stichprobenumfängen (<50 Probanden), kurzen Studienzeiträumen (28 Tage) und sogar niedrigeren

Melatoninindosierungen (1 – 5 mg) ein, hinsichtlich des Designs wären also auch in der hier durchgeführten Studie Auswirkungen auf die Schlafqualität möglich gewesen. Allerdings handelt es sich bei den Probanden der in der Metaanalyse ausgewerteten Studien nicht primär um Reizdarmsyndrompatienten, sondern größtenteils um gesunde Teilnehmer mit Schlafstörungen. Das fehlende Ansprechen nicht nur der Probanden der vorliegenden Studie, sondern auch der o.g. und in Kapitel 2.4 vorgestellten Versuchsreihen ist daher möglicherweise mit der Grunderkrankung in Verbindung zu bringen.

Zudem handelt es sich bei dem hier erprobten Wirkstoff nicht um einen reinen Melatoninagonisten. Neben pharmakodynamischen Unterschieden wie der längeren Halbwertszeit sowie der schnelleren maximalen Konzentration (T_{\max}) ist Neu-P11 zusätzlich ein rezeptorabhängiger Serotoninagonist sowie –antagonist (s. Kapitel 3). Daher ist auf pharmakologischer Ebene aufgrund des unterschiedlichen Wirkungsprofils eine Ineffizienz von Neu-P11 bezüglich der Schlafqualität von Reizdarmsyndrompatienten im Gegensatz zu Melatonin denkbar.

Erklärt man sich die reduzierte Schlafqualität der Reizdarmsyndrompatienten als Folge der abdominellen Symptomatik, ist leicht nachzuvollziehen, dass diese sich im Rahmen der Studie nicht verbessern konnte, wenn die gastrointestinalen Beschwerden nicht gelindert wurden. Um den Einfluss der abdominellen Symptome auf die Schlafqualität zu quantifizieren, wäre es in folgenden Untersuchungen möglich, den Pittsburgh Sleep Quality Index um einen weiteren Fragebogen zu ergänzen, in dem primär nächtliche Beschwerden bzw. die Häufigkeit nächtlichen Erwachens aufgrund von abdominellen Schmerzen/Unwohlsein, Völlegefühl, etc. erfragt werden. Im Rahmen dieses zusätzlichen Informationsgewinns könnte zwar die Frage nach der Kausalität der Schlafstörungen nicht sicher beantwortet, jedoch eine gewisse Wahrscheinlichkeit, mit der diese mit den intestinalen Symptomen assoziiert sind – die wiederum die Wirkungslosigkeit niedrig dosierter Melatonin- bzw. Neu-P11-Präparate auf die Schlafqualität von Reizdarmsyndrompatienten erklären könnte – abgeschätzt werden.

7.3 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Zuletzt sollen die Auswirkungen des Studienmedikaments auf die krankheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmer diskutiert werden. Diesbezüglich wurden sowohl in der PP als auch in der ITT Population keine signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität erreicht, auch im Vergleich zwischen Verum- und Placebogruppe konnte im Kolmogorov-Smirnov-Test kein relevanter Unterschied gefunden werden.

Als Instrument zur Erfassung der Lebensqualität dient in dieser Studie der IBS-QoL Fragebogen, der im Anhang der Arbeit hinterlegt ist. Dieser ist ein sensitiver Fragenkatalog, um die krankheitsbezogene Lebensqualität bei Probanden mit funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen zu quantifizieren; eine Analyse von Drossman et al.²⁷⁷ ergab, dass Änderungen verschiedener krankheitsassoziierter Merkmale (z.B. Schmerzen pro 2 Wochen) signifikant mit Veränderungen im IBS-QoL korrelieren. Daher ist davon auszugehen, dass ein Ansprechen der Reizdarmsyndrom-assoziierten Symptome auch in der hier durchgeführten Studie mit einer Verbesserung des Scores im IBS-QoL einhergegangen wäre. Beispielfhaft sei erwähnt, dass sich in der Verumgruppe einer Placebo-kontrollierten Studie mit 18 Probanden, die über einen Zeitraum von acht Wochen abends 3 mg Melatonin einnahmen, neben den abdominellen sowie extrakolonischen Beschwerden auch der Gesamtscore im IBS-QoL Fragebogen signifikant verbesserte.²⁷⁸

Verschiedene Ansätze können das in der vorliegenden Untersuchung fehlende Ansprechen der Reizdarmsyndrombeschwerden und konsekutiv auch der krankheitsbezogenen Lebensqualität auf den Wirkstoff Neu-P11 begründen: Auf pharmakologischer Ebene ist denkbar, dass die unterschiedlichen pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften des Wirkstoffs im Gegensatz zu Melatonin (s. Kapitel 3.2 bzw. 7.2) eine veränderte Wirksamkeit auf den Organismus bedingen. Des Weiteren wurde vorangegangen bereits erwähnt, dass beim Abbau von Neu-P11 möglicherweise Metaboliten entstehen, die ihrerseits aktiv in den Hormonhaushalt eingreifen können; diese Effekte können aufgrund der bislang fehlenden Kenntnis des genauen Neu-P11-Metabolismus nicht abgeschätzt werden.

Letztlich sind signifikante Ergebnisse statistisch gesehen bei sehr kleinen Stichprobenumfängen meist kritisch zu hinterfragen, da die Fehlerwahrscheinlichkeit

durch die geringere Teststärke (Power) im Vergleich zu größeren Populationen steigt. Die Fehleranfälligkeit des hier vorliegenden Studiendesigns wurde in Kapitel 7.1 bereits genauer dargelegt, in diesem Kontext sollte man daher allerdings auch die oben zitierte Studie differenziert betrachten.

Ein möglicher Ansatz, um die fragliche statistische Signifikanz hinsichtlich des Einflusses des Wirkstoffs Neu-P11 auf die krankheitsbezogene Lebensqualität von Reizdarmsyndrompatienten zu reduzieren, wären Veränderungen der Studienpopulation, des Zeitraums sowie des Designs, wie in Kapitel 7.1 bereits beschrieben wurde. Die Optimierung dieser Bedingungen scheint die wirksamste Maßnahme zu sein, um einen Einfluss von Neu-P11 auf die Reizdarmsyndrom-assoziierten Symptome sowie die davon abhängige Lebensqualität belegen zu können.

7.4 Sicherheit des Wirkstoffs

Um die Sicherheit des Wirkstoffs Neu-P11 zu bewerten, wurden für die PP Population der Verumgruppe die Parameter Puls und Blutdruck deskriptiv ausgewertet. Die hier errechneten Mittelwerte sind weitgehend ähnlich, sodass von keinem signifikanten Einfluss des Wirkstoffs auf die Vitalparameter der Studienteilnehmer ausgegangen werden kann.

Zu kritisieren ist dennoch, dass diese Parameter lediglich zu den drei Studienvisiten und immer unter verschiedenen Bedingungen (z.B. bezüglich der Tageszeit) erhoben wurden, wobei Puls und Blutdruck im Alltag physiologischerweise starken Schwankungen unterliegen. Um eine genauere Messung zu gewährleisten und damit auch einen eindeutigeren möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation zu etablieren, könnten die Vitalparameter in einer folgenden Studie engmaschiger (möglichst täglich) und unter den gleichen Umständen (z.B. morgens nach dem Aufstehen) kontrolliert werden.

7.5 Ausblick

In der durchgeführten Studie konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Wirkstoffs Neu-P11 auf die allgemeine Symptomatik des Reizdarmsyndroms, die subjektive Schlaf- sowie die krankheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmer beobachtet werden. Auch die einzige klinisch signifikante Verbesserung der Schlafqualität bei einer Einnahme von 20 mg Neu-P11 über einen Zeitraum von zwei Wochen sollte aus o.g. Gründen kritisch hinterfragt werden.

Aus theoretischer pharmakologischer Hinsicht (vgl. Kapitel 4.4) stellt Neu-P11 dennoch einen erfolgversprechenden Ansatz für die Therapie des Reizdarmsyndroms dar. Auch die positiven Wirkungen von Melatoninagonisten und Serotoninantagonisten konnten in verschiedenen Studien die Reizdarmsyndrombeschwerden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant lindern; diese Ergebnisse unterstützen den Einsatz von Neu-P11 als Melatoninagonist sowie rezeptorabhängiger Serotoninagonist und –antagonist in der Therapie der Diarrhoe-prädominanten Form des Reizdarmsyndroms.

Daher sollte der Wirkstoff erneut im Rahmen eines erweiterten Studiendesigns klinisch erprobt werden. Hier empfiehlt es sich, den Studienzeitraum ggf. zu verlängern, um auch protrahierte Wirkungen, die durch eine Neueinstellung des hormonalen Gleichgewichts entstehen, zu erfassen. Zudem sollte der Stichprobenumfang vergrößert werden, um eine höhere statistische Teststärke zu gewährleisten. Dennoch sollte die Studienpopulation nicht zu umfangreich sein, da bei sehr großen Fallzahlen in der statistischen Auswertung auch geringe Unterschiede in den Behandlungsgruppen statistisch signifikante Ergebnisse liefern, was zu einem hohen Risiko, fälschlicherweise einen relevanten Einfluss des Wirkstoffs anzunehmen, führt. Die Dosierung des Wirkstoffs scheint nebenwirkungsarm und gut verträglich zu sein, nach ausbleibender Effektivität in der vorliegenden Studie könnte diesbezüglich ein direkter Therapiebeginn mit 40 mg in Betracht gezogen werden. Hinsichtlich des Studienaufbaus sollte auch eine engmaschigere Kontrolle der Fragebögen erfolgen. In der Kritik des Studiendesigns wurde bereits auf die Nachteile des lediglich dreimaligen Ausfüllens des PSQI und des IBS QoL Fragebogens im Abstand von jeweils zwei Wochen eingegangen: Ein mögliches kurzfristiges Ansprechen auf den Wirkstoff wird dabei unter Umständen nicht erfasst und der fluktuierende Charakter der Reizdarmsyndrombeschwerden kann

bei seltener Erfassung der Symptome falsch-positive oder -negative Ergebnisse suggerieren. Um die Beobachtung der Probanden zu intensivieren, könnte man daher die Fragebögen ggf. im Abstand von jeweils einer Woche und über einen längeren Zeitraum (z.B. acht Wochen) ausfüllen lassen. Um die Studie für die Probanden nicht zu umständlich zu gestalten, könnte man den Teilnehmern einen kompletten Katalog mit allen auszufüllenden Fragebögen auch bei der ersten Visite aushändigen, um die Probanden nur zu bestimmten Visiten zum Studienort einzubestellen.

Zusätzlich sollte die Erfassung etwaiger Confounder (s. Kapitel 7.1.2) verbessert werden. In diesem Kontext könnten beispielsweise die Ernährungsgewohnheiten einen erheblichen Einfluss auf die gastrointestinale Symptomatik haben. Es wäre daher ggf. sinnvoll, die Teilnehmer für den Zeitraum der Studie ein Ernährungstagebuch führen zu lassen. Auch wurde bereits auf die Bedeutung psychiatrischer Komorbiditäten bei Reizdarmsyndrompatienten eingegangen. In einer folgenden Studie könnte man die Visiten daher um einen psychiatrischen Fragebogen (z.B. Freiburger Persönlichkeitsinventar, Fragebogen zur Abschätzung Psychosomatischen Krankheitsgeschehens, Beck Depression Inventory o. ä.) erweitern, um die Ergebnisse dieses Fragebogens mit den Scores des PSQI und des IBS QoL in Korrelation zu setzen.

8. Zusammenfassung

Das Reizdarmsyndrom ist mit einer Prävalenz von 9 – 23 % in der westlichen Welt eine der häufigsten funktionellen gastrointestinalen Störungen. Die multikausalen Zusammenhänge der Ätiopathogenese, die häufige relative Unklarheit der individuellen Pathophysiologie der einzelnen Patienten, sowie die Heterogenität der Erkrankung erschweren es, eine langfristig suffiziente Therapie für das Reizdarmsyndrom zu etablieren. **ZIEL DER STUDIE:** Ziel der zugrunde liegenden Studie war es, die Auswirkungen des Melatoninagonisten und rezeptorabhängigen Serotoninagonisten sowie -antagonisten Neu-P11 auf die Symptome von Patienten mit Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom zu eruieren. **METHODIK:** Die insgesamt 46 Studienteilnehmer erhielten im Rahmen der doppelblinden Studie über einen Zeitraum von 28 Tagen entweder das Verum (n=21) in einer Dosierung von 20 mg oder ein optisch identisches Placebo (n=25). Nach zwei Wochen konnte die Dosierung auf 40 mg

verdoppelt werden. Neben der Frage nach einer allgemeinen Beschwerdeverbesserung wurden im Abstand von einer bzw. von zwei Wochen Fragebögen zu abdominalen Schmerzen und Stuhlgewohnheiten (IBSSS, IBS Visual Analogue Scale, Bristol Stool Scale), zur krankheitsbezogenen Lebensqualität (IBS QoL) sowie zur subjektiven Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index) ausgefüllt. In der vorliegenden Arbeit wird insbesondere auf die krankheitsbezogene Lebens- und die Schlafqualität eingegangen. **ERGEBNISSE:** Hinsichtlich der allgemeinen Beschwerdeverbesserung lässt sich im Rahmen der Studie kein signifikanter Einfluss des Wirkstoffs Neu-P11 auf die Symptome von Patienten mit D-IBS belegen, im Gegenteil weist die Placebogruppe eine höhere Ansprechrate auf als die Verumgruppe (23,53% vs. 30,43% bei Visite 3). Auch die krankheitsbezogene Lebensqualität wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verbessert ($2,36 \pm 0,88$ vs. $2,31 \pm 0,79$ bei Visite 3; $p > 0,05$). Die subjektive Schlafqualität der Studienteilnehmer verschlechterte sich in der Verumgruppe nach einer anfänglichen Verbesserung zum Zeitpunkt der Visite 2, sodass auch bezüglich dieser Komponente zum Ende der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt ($6,35 \pm 3,59$ vs. $6,17 \pm 4,05$; $p > 0,05$). **DISKUSSION:** In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss der Studienmedikation auf die Beschwerden von Probanden mit Diarrhoe-prädominantem Reizdarmsyndrom nachgewiesen werden. Die heterogenen Studiengruppen und die relativ kleine Studienpopulation können allerdings falsch-negative Ergebnisse begünstigen, es wäre daher empfehlenswert, den Wirkstoff erneut an einer größeren Population mit einem länger angesetzten Studienzeitraum zu testen.

9. Abkürzungsverzeichnis

AANAT	Arylalkylamin-N-Acetyltransferase
BER	Basaler enterischer Rhythmus
CCK	Cholezystokinin
D-RDS	Diarrhoe-prädominantes Reizdarmsyndrom
EC-Zellen	Enterochromaffine Zellen
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
HIOMT	Hydroxyindol-O-Methyltransferase
IBS	Irritable Bowel Syndrome
IBSSS	Irritable Bowel Syndrome Symptom Scale
IBS VAS	Irritable Bowel Syndrome Visual Analogue Scale
ICC	Interstitielle Zellen von Cajal, Cajal-Zellen
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IPAN	Intrinsische primär afferente Neurone
ITT	Intent to Treat
KG	Körpergewicht
NF	Nekrosefaktor
QOL	Quality of Life
PP	Per Protocol
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RDS	Reizdarmsyndrom
REM	Rapid Eye Movement
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SERT	Serotonin-Reuptake-Transporter
SWS	Slow Wave Sleep
TCA	Trizyklisches Antidepressivum bzw. Trizyklische Antidepressiva
TNF	Tumornekrosefaktor
VIP	Vasaktives inhibitorisches Peptid
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
6-HMS	6-Hydroxy-Melatoninsulfat

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biopsychosoziales Modell zur Ätiologie des Reizdarmsyndroms, aus Drossman et al.	10
Abbildung 2: Melatoninsynthese (aus http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/s_thipayang/synth.html).....	26
Abbildung 3: Serotonin (aus http://www.chemistry-reference.com/)	37
Abbildung 4: Serotoninkonzentration im Serum nach einer standardisierten Mahlzeit bei Patienten mit Obstipations (■)- und Diarrhoe (●)-prädominantem Reizdarmsyndrom und gesunden Probanden (▲). Aus Gershon et al.	44
Abbildung 5: Strukturformel Neu-P11, aus Oertel et al.	50
Abbildung 6: Verteilung der Studienteilnehmer vom Zeitpunkt des Screenings bis zur Datenanalyse.....	71
Abbildung 7: Beantwortung der Studienfrage nach Zeitpunkten in absoluten Häufigkeiten (PP Population)	74
Abbildung 8: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (PP Population).....	76
Abbildung 9: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (PP Population).....	77
Abbildung 10: Krankheitsbezogene Lebensqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (PP Population).....	78
Abbildung 11: Schlafqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (PP Population).....	79
Abbildung 12: Schlafqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (PP Population)...	81
Abbildung 13: Schlafqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (PP Population).....	82
Abbildung 14: Beantwortung der Studienfrage nach Zeitpunkten (ITT Population)....	83
Abbildung 15: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (ITT Population)	85
Abbildung 16: Krankheitsbezogene Lebensqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (ITT Population).....	86
Abbildung 17: Krankheitsbezogene Lebensqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (ITT Population).....	87
Abbildung 18: Schlafqualität der Verumgruppe nach Zeitpunkten (ITT Population)...	88

Abbildung 19: Schlafqualität der Placebogruppe nach Zeitpunkten (ITT Population). 90

Abbildung 20: Schlafqualität beider Behandlungsgruppen nach Zeitpunkten (ITT Population)..... 91

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Rome III Kriterien für das Reizdarmsyndrom 16

Tabelle 2: Mechanismen und Wirkungen von 5-HT-Rezeptorliganden beim Menschen, aus Gershon et al. 42

Tabelle 3: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von Melatonin und Neu-P11, aus He et al. 50

Tabelle 4: Schematische Übersicht des Studiendesigns 59

Tabelle 5: Tabellarische Ansicht des Studienablaufs 60

Tabelle 6: Studienfrage bei Telefonvisite 1 73

Tabelle 7: Studienfrage bei Visite 2 73

Tabelle 8: Studienfrage bei Telefonvisite 2 73

Tabelle 9: Studienfrage bei Visite 3 73

12. Anhang

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss:

- | | |
|---|-------------------|
| (1) Patienten zwischen 18 und 80 Jahren | ja nein |
| (2) Weiblich od. Männlich (negativer Schwangerschaftstest) | ja nein |
| (3) Patienten haben ein RDS nach den Rome III Kriterien | ja nein |
| (4) Patienten müssen für die Zeit der Studie eine dauerhafte Diät machen. Patienten die eine Dauertherapie mit einer täglichen Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit Pflanzenfaserstoffen oder Ballaststoffen machen, muss erklärt werden, dass der Therapieplan über die Studienzeit weitergeführt werden kann. Einwilligungserklärung zu unterschreiben. | ja nein |

Ausschluss:

- | | |
|--|-------------------|
| (1) Patient/in hat im Moment die Diagnose eines Ulcus duodeni, Ulcus ventrikuli, Gastro-Oesophagealen Reflux, Divertikulitis, oder Gastroenteritis. | ja nein |
| (2) Patient/in hat eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Glutensensitive Colitis), gastrointestinale Tumore, gastrointestinale Obstuktionen, Pankreatitis, Amyloidose, Gastroparese, Karzinoid-Syndrom, Ileus oder Cholelithiasis. | ja nein |
| (3) Patient/in ist zur gastrointestinalen Operation geplant od. bekannte gastrointestinale Operationen in der Vergangenheit, außer Appendektomie oder Cholezystektomie. | ja nein |
| (4) Patient/in hat psychische Störungen (begründet auf der medizinischen Bewertung des Studienleiters), Patienten mit psychotischen Störungen werden ohne Beachtung der aktuellen Medikation von der Studie ausgeschlossen. | ja nein |
| (5) Patient/in hat in den letzten 12 Monaten vor Unterschrift der Einwilligungserklärung einen Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Krankengeschichte. | ja nein |
| (6) Patientin ist schwanger oder stillend. | ja nein |
| (7) Patient/in hat HIV oder Hepatitis B | ja nein |
| (8) Patient/in hat in irgendeiner Form Hinweise oder Umstände, die Non- Compliance bei Behandlung oder Kontrollen bewirken könnten. | ja nein |
| (9) Patient/in hat eine aktive maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren. | ja nein |
| (10) Patient/in nimmt Antipsychotika, Spasmolytika, Antidiarrhoika (Loperamid, Lubiproston, Bismuthsubsalicylate), prokinetische Medikamente, Narkotika, Medikamente, die bei RDS verschrieben werden (z.B. Alosteron) oder Warfarin. | ja nein |

Irritable Bowel Syndrom Quality of Life - IBS QoL Fragebogen

Bitte denken Sie an Ihr Leben im **Zeitraum der letzten 2 Wochen** und sehen Sie sich die Aussagen unten an. Zu jeder Aussage gibt es 5 Antwortmöglichkeiten. Bitte machen Sie zu jeder Frage einen Kreis um die Zahl vor der Antwort, die am ehesten auf Sie zutrifft.

1. Ich fühle mich hilflos wegen meiner Darmbeschwerden. **Bitte machen Sie einen Kreis um eine Zahl**

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

2. Der Geruch der durch meine Darmbeschwerden verursacht wird, ist mir peinlich.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

3. Ich ärgere mich über die Zeit, die ich auf der Toilette verbringe.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

4. Ich fühle mich anfällig für andere Krankheiten aufgrund meiner Darmbeschwerden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

5. Ich fühle mich dick und aufgebläht wegen meiner Darmbeschwerden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

6. Ich habe das Gefühl als ob ich wegen meinen Darmbeschwerden mein Leben immer weniger im Griff habe.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

7. Ich habe das Gefühl weniger Freude am Leben zu haben wegen meiner Darmbeschwerden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

8. Ich fühle mich unbehaglich, wenn ich über meine Darmbeschwerden spreche.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

9. Ich fühle mich deprimiert wegen meiner Darmbeschwerden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

10. Ich fühle mich wegen meiner Darmbeschwerden von anderen Menschen isoliert.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

11. Ich muss wegen meiner Darmbeschwerden darauf achten wie viel ich esse.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

12. Wegen meiner Darmbeschwerden sind sexuelle Aktivitäten schwierig für mich.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

13. Ich ärgere mich darüber dass ich Darmbeschwerden habe.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

14. Ich habe das Gefühl anderen Menschen wegen meiner Darmbeschwerden auf die Nerven zu gehen.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

15. Ich habe Angst, dass sich meine Darmbeschwerden verschlimmern werden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

16. Ich fühle mich reizbar wegen meiner Darmbeschwerden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

17. Ich befürchte, meine Mitmenschen denken, dass ich meine Darmprobleme übertreibe.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

18. Ich habe das Gefühl wegen meiner Darmbeschwerden weniger leistungsfähig zu sein.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

19. Ich muss wegen meiner Darmbeschwerden psychisch belastende Situationen vermeiden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

20. Wegen meiner Darmbeschwerden ist mein sexuelles Verlangen verringert.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

21. Wegen meiner Darmbeschwerden bin ich eingeschränkt in der Wahl meiner Kleidung, die ich tragen

Kann

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

22. Ich muss wegen meiner Darmbeschwerden körperliche Anstrengung vermeiden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

23. Ich muss wegen meiner Darmbeschwerden darauf achten, was ich esse. (Welche Art der Nahrung)

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

24. Ich habe wegen meiner Darmbeschwerden Schwierigkeiten, mit Menschen, die ich nicht gut kenne, zusammen zu sein.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

25. Ich fühle mich träge wegen meiner Darmbeschwerden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

26. Ich fühle mich wegen meiner Darmbeschwerden „unsauber“.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

27. Lange Reisen sind wegen meiner Darmbeschwerden schwierig für mich.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

28. Es frustriert mich dass ich wegen meiner Darmbeschwerden nicht essen kann wann ich möchte.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

29. Es ist wegen meinen Darmbeschwerden wichtig für mich, in der Nähe einer Toilette zu sein.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

30. Mein Leben dreht sich um meine Darmbeschwerden.

1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5 SEHR

31. Ich habe Angst, dass ich die Kontrolle über meinen Darm verliere und meinen Stuhl nicht mehr halten kann.

**1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5
SEHR**

32. Ich habe Angst dass ich keinen Stuhlgang haben kann.

**1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5
SEHR**

33. Meine Darmbeschwerden wirken sich auf meine engsten Beziehungen aus.

**1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5
SEHR**

34. Ich habe das Gefühl das niemand meine Probleme mit meinen Darmbeschwerden versteht.

**1 ÜBERHAUPT NICHT 2 ETWAS 3 MÄSSIG 4 ZIEMLICH 5
SEHR**

Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

(Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a)... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

b)... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

d)... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

e)... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

f)... weil Ihnen zu kalt war?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

g)... weil Ihnen zu warm war?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

h)... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

i)... weil Sie Schmerzen hatten?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

j)... aus anderen Gründen?

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- ☐ Sehr gut
- ☐ Ziemlich gut
- ☐ Ziemlich schlecht
- ☐ Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- ☐ Keine Probleme
- ☐ Kaum Probleme
- ☐ Etwas Probleme
- ☐ Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- ☐ Ja
- ☐ Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- ☐ Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- ☐ Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner/Partner haben, fragen Sie ihn/sie bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- ☐ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ☐ Weniger als einmal pro Woche
- ☐ Einmal oder zweimal pro Woche
- ☐ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

14. Literaturverzeichnis

- ¹ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman. IRRITABLE BOWEL SYNDROME
- ² F. Cremonini & N. J. Talley. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 189–204
- ³ A. P. S. Hungin et al. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1365–1375
- ⁴ N. J. Talley, A. R. Zinsmeister & Melton, L J 3rd. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 76–83
- ⁵ G.R. Locke III, B.P. Yawn, P.C. Wollan et al. Incidence of a clinical diagnosis of the irritable bowel syndrome in a United States population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1025–1033
- ⁶ P. Layer, V. Andersen, C. Pehl et al., s. Note 2
- ⁷ R. S. Sandler et al. Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1984; 87: 314–318
- ⁸ N. J. Talley et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101: 927–934
- ⁹ I. Segal & A. R. Walker. The irritable bowel syndrome in the black community. *S Afr Med J* 1984; 65: 72–73
- ¹⁰ K. K. Kapoor et al. Clinical profile of irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol* 1985; 4: 15–16
- ¹¹ A. P. S. Hungin et al., s. Note 3
- ¹² GL Engel. The Clinical Application of the Biopsychosocial Model. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 535–544
- ¹³ S. Hollerbach, S. Elsenbruch & P. Enck. Das Reizdarmsyndrom als interdisziplinäre klinische Herausforderung. *Dtsch med Wochenschr* 2001; 126: 472–478
- ¹⁴ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ¹⁵ Y. Tanaka et al. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 131–139
- ¹⁶ A. E. Bharucha, M. Camilleri, P. A. Low et al. Autonomic dysfunction in gastrointestinal motility disorders. *Gut* 1993; 34: 397–401
- ¹⁷ G. Tougas. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. *Gut* 2000; 47 Suppl 4: 78–80
- ¹⁸ A. E. Bharucha, M. Camilleri, P. A. Low et al., s. Note 16
- ¹⁹ A. Aggarwal et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994; 106: 945–950

-
- ²⁰ Y. Tanaka et al., s. note 15
- ²¹ K. Kyosola, O. Pentilla & M. Salaspuro. Rectal Mucosal Adrenergic Innervation and Enterochromaffin Cells in Ulcerative Colitis and irritable Colon. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1977; 12: 363–367
- ²² G. Barbara et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693–702
- ²³ L.-H. Wang, X.-C. Fang & G.-Z. Pan. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53: 1096–1101
- ²⁴ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ²⁵ M. Simren, H. Abrahamsson & E. S. Bjornsson. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; 48: 20–27
- ²⁶ M. Simren, H. Abrahamsson & E. S. Bjornsson. Lipid-induced colonic hypersensitivity in the irritable bowel syndrome: the role of bowel habit, sex, and psychologic factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 201–208
- ²⁷ J. Wiley et al. Participation of gastric mechanoreceptors and intestinal chemoreceptors in the gastrocolonic response. *Gastroenterology* 1988; 94: 1144–1149
- ²⁸ S. K. Sarna. Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G372-90
- ²⁹ G. Thews & P. Vaupel. Vegetative Physiologie. ISBN 3-540-24070-5 2005: 375
- ³⁰ A. Shafik et al. Electric activity of the colon in irritable bowel syndrome: the 'tachyarrhythmic' electric pattern. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 205–210
- ³¹ W. Y. Chey et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1499–1506
- ³² J. E. Kellow, R. C. Gill & D. L. Wingate. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990; 98: 1208–1218
- ³³ M. M. Wouters et al. Protein kinase C γ mediates regulation of proliferation by the serotonin 5-hydroxytryptamine receptor 2B. *J Biol Chem* 2009; 284: 21177–21184
- ³⁴ Y. Shimizu et al. Tachykinins and their functions in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 295–311
- ³⁵ L. M. Patterson et al. Immunohistochemical identification of cholecystokinin A receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle, and enteric neurons in rat pylorus. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 11–23
- ³⁶ G. Burnstock. The journey to establish purinergic signalling in the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 8–19

-
- ³⁷ K. R. Neal, J. Hebden & R. Spiller. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *Br Med J* 1997; 314: 779–782
- ³⁸ B. Isgar, M. Harman, M. D Kaye et al. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. *Gut* 1983; 24: 190–192
- ³⁹ R. Kirsch & R. H. Riddell. Histopathological alterations in irritable bowel syndrome. *Mod Pathol* 2006; 19: 1638–1645
- ⁴⁰ N. S. Mann & M. Limoges-Gonzales. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 718–721
- ⁴¹ H. C. Lin & M. Pimentel. Bacterial concepts in irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5 Suppl 3: S3–9
- ⁴² A. Minocha et al. Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 446–453
- ⁴³ G. R. Locke 3rd et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 907–912
- ⁴⁴ M. Kanazawa et al. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1046–1053
- ⁴⁵ R. L. Levy et al. Increased somatic complaints and health-care utilization in children: effects of parent IBS status and parent response to gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2442–2451
- ⁴⁶ W. E. Whitehead, C. Winget, A. L. S. Fedoravicius et al. Learned Illness Behaviour in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Peptic Ulcer. *Digestive Diseases and Sciences* 1982; 27: 202–208
- ⁴⁷ E. J. Bennett et al. Functional gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features. *Gut* 1998; 42: 414–420
- ⁴⁸ R. L. Levy et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1447–1458
- ⁴⁹ O. S. Palsson & D. A. Drossman. Psychiatric and psychological dysfunction in irritable bowel syndrome and the role of psychological treatments. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2005; 34: 281–303
- ⁵⁰ A. Fullwood & D. A. Drossman. The relationship of psychiatric illness with gastrointestinal disease. *Annu Rev Med* 1995; 46: 483–496
- ⁵¹ D. A. Drossman et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95: 701–708
- ⁵² D. A. Drossman et al. Effects of coping on health outcome among women with gastrointestinal disorders. *Psychosom Med* 2000; 62: 309–317

-
- ⁵³ J. M. Lackner & M. B. Gurtman. Pain catastrophizing and interpersonal problems: a circumplex analysis of the communal coping model. *Pain* 2004; 110: 597–604
- ⁵⁴ W. M. Gonsalkorale et al. Increased mental absorption: a further mechanism for understanding the symptomatology of irritable bowel syndrome? *Digestive Disease Week and the 101st Annual Meeting of the American Gastroenterological Association* 2000; 118: 139
- ⁵⁵ E. Österberg, L. Blomquist, L. Krakau et al. A population study on irritable bowel syndrome and mental health. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2000; 35: 264–268
- ⁵⁶ W. G. Thompson et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43–7
- ⁵⁷ B. Hahn et al. Irritable bowel syndrome symptom patterns: frequency, duration, and severity. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2715–2718
- ⁵⁸ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ⁵⁹ P. J. Whorwell et al. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 37–40
- ⁶⁰ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ⁶¹ Whorwell et al., s. Note 59
- ⁶² D. Veale et al. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 220–222
- ⁶³ Whorwell et al., s. Note 63
- ⁶⁴ M. Heitkemper et al. Subjective and objective sleep indices in women with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 523–530
- ⁶⁵ M. Bellini et al. Evaluation of latent links between irritable bowel syndrome and sleep quality. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5089–5096
- ⁶⁶ S. Elsenbruch, M. J. Harnish & W. C. Orr. Subjective and objective sleep quality in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2447–2452
- ⁶⁷ M. Maneerattanaporn & W. D. Chey. Sleep disorders and gastrointestinal symptoms: chicken, egg or vicious cycle? *Neurogastroenterology & Motility* 2009; 21: 97–99
- ⁶⁸ D. A. Drossman & D. L. Dumitrascu. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 237–241
- ⁶⁹ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ⁷⁰ D. A. Drossman, W. E. Whitehead & M. Camilleri. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112: 2120–2137
- ⁷¹ D.A. Drossman. Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 3–14
- ⁷² Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1

-
- ⁷³ P. Layer, V. Andersen, C. Pehl et al., s. Note 2
- ⁷⁴ B. Goff. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 36–42
- ⁷⁵ W. E. Whitehead et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 137–146
- ⁷⁶ C. Di Lorenzo et al. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 249–261
- ⁷⁷ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ⁷⁸ J. Drisko et al. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 514–522
- ⁷⁹ P. Layer, V. Andersen, C. Pehl et al., s. Note 2
- ⁸⁰ F. Fernández-Bañares et al. Systematic Evaluation of the Causes of Chronic Watery Diarrhea With Functional Characteristics. *Am J Gastroenterology* 2007; 102: 2520–2528
- ⁸¹ R. Kirsch & R. H. Riddell, s. Note 39
- ⁸² A. J. Lembo et al. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 834–842
- ⁸³ Y. Ringel, A. D. Sperber, D. A. Drossman, s. Note 1
- ⁸⁴ R. Lea & P. J. Whorwell. Quality of life in irritable bowel syndrome. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 643–653
- ⁸⁵ O. S. Palsson & D. A. Drossman, s. Note 49
- ⁸⁶ B. A. Hahn et al. Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 553–559
- ⁸⁷ I. M. Gralnek et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119: 654–660
- ⁸⁸ Z. Ranjbaran et al. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1748–1753
- ⁸⁹ M. Stewart, J. B. Brown, H. Boon et al. Evidence on patient-doctor communication. *Cancer prevention & control* 1999; 3: 25–30
- ⁹⁰ O. S. Palsson & D. A. Drossman, s. Note 49
- ⁹¹ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman. S. Note 1
- ⁹² D. A. Drossman et al., s. Note 71
- ⁹³ P. Enck et al. Therapy options in irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010: 1

-
- ⁹⁴ K. Olden. Targeted therapies for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *CEG* 2012; 69
- ⁹⁵ I. L. Khalif et al. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 17–22
- ⁹⁶ P. Enck et al. Therapy options in irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010; 1
- ⁹⁷ D. A. Drossman et al., s. Note 71
- ⁹⁸ P. A. Cann et al. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239–247
- ⁹⁹ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ¹⁰⁰ P. Enck et al., s. Note 96
- ¹⁰¹ M. Fayyaz & J. M. Lackner. Serotonin receptor modulators in the treatment of irritable bowel syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 41–48
- ¹⁰² R. E. Clouse. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 598–599
- ¹⁰³ R. Uher et al. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 202–210
- ¹⁰⁴ J. L. Jackson et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2000; 108: 65–72
- ¹⁰⁵ K. Olden, s. Note 111
- ¹⁰⁶ M. Pimentel et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22–32
- ¹⁰⁷ M. Pimentel et al. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1297–1301
- ¹⁰⁸ S. M. Patel et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332–340
- ¹⁰⁹ Y. Ringel, A. D. Sperber & D. A. Drossman, s. Note 1
- ¹¹⁰ O. S. Palsson & D. A. Drossman, s. Note 49
- ¹¹¹ Y. Tanaka et al., s. Note 15
- ¹¹² C.-Q. Chen et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 3888–3898
- ¹¹³ A. B. Lerner, J. D. Case & Y. Takahashi. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960; 235: 1992–1997
- ¹¹⁴ R. J. Reiter. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654–664

-
- ¹¹⁵ R. J. Reiter et al. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 269–274
- ¹¹⁶ D. M. Tri Hoang & K.-W. Yau. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev* 2010; 90: 1547–1581
- ¹¹⁷ R. J. Reiter. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 1991; 12: 151–180
- ¹¹⁸ R. L. Sack et al. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000; 343: 1070–1077
- ¹¹⁹ M. H. Hastings, A. B. Reddy & E. S. Maywood. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 649–661
- ¹²⁰ R. J. Reiter et al., s. Note 117
- ¹²¹ M. D. Maldonado et al. Evidence of melatonin synthesis and release by mast cells. Possible modulatory role on inflammation. *Pharmacol Res* 2010; 62: 282–287
- ¹²² A. Conti et al. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res* 2000; 28: 193–202
- ¹²³ N. T. Raikhlin & I. M. Kvetnoi. 5-Methoxy-N-acetyltryptamine (melatonin) in enterochromaffin cells. *Tsitologiya* 1975; 17: 1047–1050
- ¹²⁴ G. X. Hong & S. F. Pang. N-acetyltransferase activity in the quail (*Coturnix coturnix* jap) duodenum. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1995; 112: 251–255
- ¹²⁵ E. A. Lane & H. B. Moss. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 1214–1216
- ¹²⁶ J. Arendt et al. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1166–1173
- ¹²⁷ C.-Q. Chen et al., s. Note 112
- ¹²⁸ G. A. Bubenik et al. Melatonin concentrations in the luminal fluid, mucosa, and muscularis of the bovine and porcine gastrointestinal tract. *J Pineal Res* 1999; 26: 56–63
- ¹²⁹ G. A. Bubenik. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47: 2336–2348
- ¹³⁰ G. A. Bubenik & G. M. Brown. Pinealectomy reduces melatonin levels in the serum but not in the gastrointestinal tract of rats. *Biol Signals* 1997; 6: 40–44
- ¹³¹ G. M. Vaughan & R. J. Reiter. Pineal dependence of the Syrian hamster's nocturnal serum melatonin surge. *J Pineal Res* 1986; 3: 9–14
- ¹³² G. A. Bubenik. Localization of melatonin in the digestive tract of the rat. Effect of maturation, diurnal variation, melatonin treatment and pinealectomy. *Horm Res* 1980; 12: 313–323

-
- ¹³³ G. A. Bubenik, R. O. Ball & S. F. Pang. The effect of food deprivation on brain and gastrointestinal tissue levels of tryptophan, serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, and melatonin. *J Pineal Res* 1992; 12: 7–16
- ¹³⁴ G. Huether et al. Effect of tryptophan administration on circulating melatonin levels in chicks and rats: evidence for stimulation of melatonin synthesis and release in the gastrointestinal tract. *Life Sci* 1992; 51: 945–953
- ¹³⁵ P. P. Lee & S. F. Pang. Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract. *Biol Signals* 1993; 2: 181–193
- ¹³⁶ P. A. Witt-Enderby et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms. *Life Sci* 2003; 72: 2183–2198
- ¹³⁷ C.-Q. Chen et al., s. Note 112
- ¹³⁸ L. Petit et al. Differential signaling of human Mel1a and Mel1b melatonin receptors through the cyclic guanosine 3'-5'-monophosphate pathway. *Biochemical Pharmacology* 1999; 58: 633–639
- ¹³⁹ P. A. Witt-Enderby et al., s. Note 136
- ¹⁴⁰ C.-Q. Chen et al., s. Note 112
- ¹⁴¹ O. Nosjean et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem* 2000; 275: 31311–31317
- ¹⁴² E. F. Greiner et al. Functional analysis of retinoid Z receptor beta, a brain-specific nuclear orphan receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 10105–10110
- ¹⁴³ C. Carlberg. Gene regulation by melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 387–396
- ¹⁴⁴ G. Benitez-King. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. *J Pineal Res* 2006; 40: 1–9
- ¹⁴⁵ M. Macias et al. Calreticulin-melatonin. An unexpected relationship. *Eur J Biochem* 2003; 270: 832–840
- ¹⁴⁶ M. L. Pires et al. Acute effects of low doses of melatonin on the sleep of young healthy subjects. *J Pineal Res* 2001; 31: 326–332
- ¹⁴⁷ A. Boguszevska & K. Pasternak. Melatonin and its biological significance. *Pol Merkur Lekarski* 2004; 17: 523–527
- ¹⁴⁸ D. Harman. Aging: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928: 1–21
- ¹⁴⁹ R. J. Reiter et al., s. Note 117
- ¹⁵⁰ R. J. Reiter et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog* 2007; 13: 303–328
- ¹⁵¹ F. Drago, S. Macaudo & S. Salehi. Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1969–1974
- ¹⁵² A. Merle et al. Effect of melatonin on motility pattern of small intestine in rats and its inhibition by melatonin receptor antagonist S 22153. *J Pineal Res* 2000; 29: 116–124

-
- ¹⁵³ P. Delagrangue et al. Therapeutic perspectives for melatonin agonists and antagonists. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 442–448
- ¹⁵⁴ M. Storr et al. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. *J. Pineal Res.* 2002; 33: 101–108
- ¹⁵⁵ C. Reyes-Vazquez et al. Apamin blocks the direct relaxant effect of melatonin on rat ileal smooth muscle. *J Pineal Res* 1997; 22: 1–8
- ¹⁵⁶ P. Delagrangue et al., s. Note 153
- ¹⁵⁷ H. C. Chan et al. Effect of melatonin on chloride secretion by human colonic T84 cells. *Life Sci* 1998; 62: 2151–2158
- ¹⁵⁸ G. A. Bubenik & S. F. Pang. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake, and mutual serotonin-melatonin feedback. *J Pineal Res* 1994; 16: 91–99
- ¹⁵⁹ S. Cuzzocrea et al. Melatonin reduces dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *J Pineal Res* 2001; 30: 1–12
- ¹⁶⁰ L. Mrnka et al. Melatonin inhibits prostaglandin E2- and sodium nitroprusside-induced ion secretion in rat distal colon. *Eur J Pharmacol* 2008; 581: 164–170
- ¹⁶¹ S. Garcia-Maurino et al. Correlation between nuclear melatonin receptor expression and enhanced cytokine production in human lymphocytic and monocytic cell lines. *J Pineal Res* 2000; 29: 129–137
- ¹⁶² M. Szczepanik. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 115–124
- ¹⁶³ G. Escames et al. Pharmacological utility of melatonin in the treatment of septic shock: experimental and clinical evidence. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1153–1165
- ¹⁶⁴ F. Ercan et al. Role of melatonin in reducing water avoidance stress-induced degeneration of the gastrointestinal mucosa. *J Pineal Res* 2004; 37: 113–121
- ¹⁶⁵ A. Carrillo-Vico et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005; 27: 189–200
- ¹⁶⁶ E. Marquez et al. Acutely administered melatonin is beneficial while chronic melatonin treatment aggravates the evolution of TNBS-induced colitis. *J Pineal Res* 2006; 40: 48–55
- ¹⁶⁷ G. Zerek-Melen, A. Lewinski & J. Kulak. The opposite effect of high and low doses of melatonin upon mitotic activity of the mouse intestinal epithelium. *Endokrynol Pol* 1987; 38: 317–323
- ¹⁶⁸ N. E. Rosenthal et al. Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy. *J Neural Transm Suppl* 1986; 21: 257–267
- ¹⁶⁹ M. Wisniewska-Jarosinska et al. Evaluation of urinary 6-hydroxymelatonin sulphate excretion in women at different age with irritable bowel syndrome. *J. Physiol. Pharmacol.* 2010; 61: 295–300

-
- ¹⁷⁰ P. Radwan, B. Skrzydło-Radomska, K. Radwan-Kwiatkiewicz et al. Is Melatonin involved in the Irritable Bowel Syndrome? *Journal of Physiology and Pharmacology* 2009
- ¹⁷¹ I. C. Roberts-Thomson et al. Circadian rhythms in patients with abdominal pain syndromes. *Aust N Z J Med* 1988; 18: 569–574
- ¹⁷² C. Chojnacki et al. Does melatonin homeostasis play a role in continuous epigastric pain syndrome? *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12550–12562
- ¹⁷³ U. D. Rohr & J. Herold. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas* 2002; 41, Supplement 1: 85–104
- ¹⁷⁴ A. Dahlström & K. Fuxe. Evidence For The Existence Of Monoamine-Containing Neurons In The Central Nervous System. I. Demonstration Of Monoamines In The Cell Bodies Of Brain Stem Neurons. *Acta Physiol Scand Suppl* 1964: Suppl 232:1-55
- ¹⁷⁵ T. H. Joh et al. Brain tryptophan hydroxylase: purification of, production of antibodies to, and cellular and ultrastructural localization in serotonergic neurons of rat midbrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 3575–3579
- ¹⁷⁶ H. W. M. Steinbusch, A. A. J. Verhofstad & H. W. J. Joosten. Localization of serotonin in the central nervous system by immunohistochemistry: Description of a specific and sensitive technique and some applications. *Neuroscience* 1978; 3: 811–819
- ¹⁷⁷ C. Sommer. Is serotonin hyperalgesic or analgesic? *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 101–106
- ¹⁷⁸ N. M. Barnes & T. Sharp. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1083–1152
- ¹⁷⁹ D. J. Walther et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299: 76
- ¹⁸⁰ M. D. Gershon & J. Tack. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397–414
- ¹⁸¹ W. Atkinson et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34–43
- ¹⁸² K. Racke et al. Regulation of 5-HT release from enterochromaffin cells. *Behav Brain Res* 1996; 73: 83–87
- ¹⁸³ M. D. Gershon & J. Tack, s. Note 180
- ¹⁸⁴ N. M. Barnes & T. Sharp, s. Note 178
- ¹⁸⁵ A. Sikander, S. V. Rana & K. K. Prasad. Role of Serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2009; 403: 47-55
- ¹⁸⁶ C. Dietrich & H. Kilbinger. 5-HT_{1A} receptor-mediated inhibition of acetylcholine release from guinea pig myenteric plexus: potential mechanisms. *Neuropharmacology* 1996; 35: 483–488

-
- ¹⁸⁷ J. F. Kuemmerle et al. Coexpression of 5-HT_{2A} and 5-HT₄ receptors coupled to distinct signaling pathways in human intestinal muscle cells. *Gastroenterology* 1995; 109: 1791–1800
- ¹⁸⁸ A. Sikander, S. V. Rana & K. K. Prasad, s. Note 185
- ¹⁸⁹ D. Grundy, L. A. Blackshaw & K. Hillsley. Role of 5-hydroxytryptamine in gastrointestinal chemosensitivity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 44S-47S
- ¹⁹⁰ M. Liu et al. Expression and function of 5-HT₄ receptors in the mouse enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1148-63
- ¹⁹¹ M. D. Gershon & J. Tack, s. Note 180
- ¹⁹² J. M. Monti & H. Jantos. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res* 2008; 172: 625–646
- ¹⁹³ J. M. Monti. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Medicine Reviews* 2011; 15: 269–281
- ¹⁹⁴ E. Nakamaru-Ogiso et al. Novel biochemical manipulation of brain serotonin reveals a role of serotonin in the circadian rhythm of sleep-wake cycles. *Eur J Neurosci* 2012; 35: 1762–1770
- ¹⁹⁵ S. Barassin et al. Circadian tryptophan hydroxylase levels and serotonin release in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 833–840
- ¹⁹⁶ A. Siriwardena & Kellum, J M Jr. A 5-HT₂ receptor mediates serotonin-induced electrolyte transport in rat left colon. *J Surg Res* 1993; 55: 323–329
- ¹⁹⁷ M.D. Gershon & J. Tack, s. Note 180
- ¹⁹⁸ A. Sikander, S. V. Rana & K. K. Prasad, s. Note 185
- ¹⁹⁹ M. Da Prada, J. P. Tranzer & A. Pletscher. Storage of 5-hydroxytryptamine in human blood platelets. *Experientia* 1972; 28: 1328–1329
- ²⁰⁰ R. D. Blakely et al. Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. *Nature* 1991; 354: 66–70
- ²⁰¹ P. B. Molinoff & J. Axelrod. Biochemistry of catecholamines. *Annu Rev Biochem* 1971; 40: 465–500
- ²⁰² O. Kasimay et al. Exogenous melatonin delays gastric emptying rate in rats: role of CCK₂ and 5-HT₃ receptors. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 543–553
- ²⁰³ G. A. Bubenik. The effect of serotonin, N-acetylserotonin, and melatonin on spontaneous contractions of isolated rat intestine. *J Pineal Res* 1986; 3: 41–54
- ²⁰⁴ E. Velarde, M. J. Delgado & A. L. Alonso-Gomez. Serotonin-induced contraction in isolated intestine from a teleost fish (*Carassius auratus*): characterization and interactions with melatonin. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e364-73
- ²⁰⁵ G. A. Bubenik & S. F. Pang, s. Note 158
- ²⁰⁶ N. Matheus et al. Melatonin inhibits serotonin transporter activity in intestinal epithelial cells. *J Pineal Res* 2010; 48: 332–339

-
- ²⁰⁷ S.-I. Kojima, A. Tohei & M. Ikeda. Melatonin inhibits tachykinin NK(2) receptor-triggered 5-HT release from guinea pig isolated colonic mucosa. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1179–1185
- ²⁰⁸ C. P. Bearcroft, D. Perrett & M. J. Farthing. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* 1998; 42: 42–46
- ²⁰⁹ S. P. Dunlop et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 349–357
- ²¹⁰ M. D. Gershon & J. Tack, s. Note 180
- ²¹¹ A. Moskwa, J. Chojnacki, M. Wisiewska-Jarosinska et al. 2007. *Serum serotonin concentration and urine 5-hydroxyindole acetic acid excretion in patients with irritable bowel syndrome*
- ²¹² M. D. Coates et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 1657–1664
- ²¹³ A. Sikander, S. V. Rana & K. K. Prasad, s. Note 185
- ²¹⁴ S.-H. Wang et al. Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased number of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6041–6047
- ²¹⁵ M. Bellini et al. Platelet serotonin transporter in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome both before and after treatment with alosetron. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2705–2711
- ²¹⁶ L. A. S. van Kerkhoven, R. J. F. Laheij & J. B. M. J. Jansen. Meta-analysis: a functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 979–986
- ²¹⁷ K. D. Bardhan et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14: 23–34
- ²¹⁸ M. Camilleri, E.A. Mayer, D.A. Drossman et al. Improvement in Pain and Bowel Function in female Irritable Bowel Patients with Alosetron, a 5-HT₃ Receptor Antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1149–1159
- ²¹⁹ M. Simren et al. Lipid-induced colonic hypersensitivity in irritable bowel syndrome: the role of 5-HT₃ receptors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 279–287
- ²²⁰ R. Krause et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of 0.5 mg and 1 mg alosetron in women with severe diarrhea-predominant IBS. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1709–1719
- ²²¹ L. A. Harris & L. Chang. Alosetron: an effective treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Womens Health (Lond Engl)* 2007; 3: 15–27

-
- ²²² C. J. Steadman et al. Selective 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonism with ondansetron as treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 732–738
- ²²³ A. Prior & N. W. Read. Reduction of rectal sensitivity and post-prandial motility by granisetron, a 5-HT₃-receptor antagonist, in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 175–180
- ²²⁴ Liu et al., s. Note 190
- ²²⁵ D. T. Beattie et al. The 5-HT₄ receptor agonist, tegaserod, is a potent 5-HT_{2B} receptor antagonist in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 2004; 143: 549–560
- ²²⁶ A. Sikander, S. V. Rana & K. K. Prasad, s. Note 185
- ²²⁷ K. Michel et al. Subpopulations of gastric myenteric neurons are differentially activated via distinct serotonin receptors: projection, neurochemical coding, and functional implications. *J Neurosci* 1997; 17: 8009–8017
- ²²⁸ B. Coulie et al. Sumatriptan, a selective 5-HT₁ receptor agonist, induces a lag phase for gastric emptying of liquids in humans. *Am J Physiol* 1997; 272: G902-8
- ²²⁹ J. Tack et al. Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention. *Gastroenterology* 2004; 127: 1058–1066
- ²³⁰ J. Tack et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239–1245
- ²³¹ J. Tack et al. A placebo-controlled trial of the 5-HT_{1A} agonist R-137696 on symptoms, visceral hypersensitivity and on impaired accommodation in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 619-26, e23-4
- ²³² J. Arendt. Safety of melatonin in long-term use (?). *J Biol Rhythms* 1997; 12: 673–681
- ²³³ G. A. Bubenik, s. Note 132
- ²³⁴ G. H. Song. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 1402–1407
- ²³⁵ L. Saha, S. Malhotra, S. Rana et al. A Preliminary Study of Melatonin in Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41: 29–32
- ²³⁶ W. Z. Lu et al. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 927–934
- ²³⁷ M. Wisniewska-Jarosinska et al., s. Note 169
- ²³⁸ P. C. Konturek et al. Tryptophan free diet delays healing of chronic gastric ulcers in rat. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 2: 53–65
- ²³⁹ M. L. Seabra et al. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 2000; 29: 193–200

-
- ²⁴⁰ R. Oertel, L. Goltz & W. Kirch. Elucidation of Neu-P11 metabolism in urine of volunteers by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013; 1278: 69–75
- ²⁴¹ P. He et al. A novel melatonin agonist Neu-P11 facilitates memory performance and improves cognitive impairment in a rat model of Alzheimer' disease. *Horm Behav* 2013; 64: 1–7
- ²⁴² s. Note 241
- ²⁴³ R. Oertel et al., s. Note 240
- ²⁴⁴ G. H. Song, s. Note 234
- ²⁴⁵ Mrnka et al., s. Note 160
- ²⁴⁶ P. Janssen et al. In vivo characterization of 5-HT1A receptor-mediated gastric relaxation in conscious dogs. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 913–920
- ²⁴⁷ M. L. Rouzade, J. Fioramonti & L. Bueno. Decrease in gastric sensitivity to distension by 5-HT1A receptor agonists in rats. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2048–2054
- ²⁴⁸ I. A. Pullar et al. The role of the 5-HT1D receptor as a presynaptic autoreceptor in the guinea pig. *Eur J Pharmacol* 2004; 493: 85–93
- ²⁴⁹ P. Janssen et al. Pharmacological characterization of the 5-HT receptors mediating contraction and relaxation of canine isolated proximal stomach smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 321–329
- ²⁵⁰ J. Tack & G. Sarnelli. Serotonergic modulation of visceral sensation: upper gastrointestinal tract. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i77-80
- ²⁵¹ S.-Y. Lin et al. Serotonin receptor 5-HT2B mediates serotonin-induced mechanical hyperalgesia. *J Neurosci* 2011; 31: 1410–1418
- ²⁵² C. Cervantes-Duran et al. Role of peripheral and spinal 5-HT2B receptors in formalin-induced nociception. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102: 30–35
- ²⁵³ Ö. Yalkinoglu, N. Zisapel & T. Nir. Phase-I study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and sleep promoting activity of Neu-p11, a novel putative insomnia drug in healthy humans: 24th Annual Meeting Associated Professional Sleep Societies. *Sleep Medicine Reviews* 2010; 33
- ²⁵⁴ G. Spadoni et al. Melatonin Receptor Agonists: New Options for Insomnia and Depression Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011; 17: 733–741
- ²⁵⁵ P. He et al., s. Note 241
- ²⁵⁶ S.-W. Tian et al. Antidepressant- and anxiolytic effects of the novel melatonin agonist Neu-P11 in rodent models. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 775–783

-
- ²⁵⁷ R. E. Rosenstein & D. P. Cardinali. Melatonin increases in vivo GABA accumulation in rat hypothalamus, cerebellum, cerebral cortex and pineal gland. *Brain Res* 1986; 398: 403–406
- ²⁵⁸ D. A. Golombek, M. Martini & D. P. Cardinali. Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *Eur J Pharmacol* 1993; 237: 231–236
- ²⁵⁹ M. She et al. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol Res* 2009; 59: 248–253
- ²⁶⁰ L. Saha, S. Malhotra, S. Rana et al., s. Note 235
- ²⁶¹ G. H. Song, s. Note 234
- ²⁶² S. M. Rajaratnam et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet* 2009; 373: 482–491
- ²⁶³ C. Weiss. Basiswissen Medizinische Statistik. *Basiswissen medizinische Statistik* 2010
- ²⁶⁴ D. Harman, s. Note 148
- ²⁶⁵ M. Wisniewska-Jarosinska et al., s. Note 169
- ²⁶⁶ s. Note 169.
- ²⁶⁷ R.L. Levy et al., s. Note 48
- ²⁶⁸ C. Weiss, s. Note 263
- ²⁶⁹ G. H. Song. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 1402–1407
- ²⁷⁰ W. Z. Lu et al., s. Note 236
- ²⁷¹ D. Streiner & J. Geddes. Intention to treat analysis in clinical trials when there are missing data. *Evidence Based Mental Health* 2001; 4: 70–71
- ²⁷² S. M. Patel et al., s. Note 108
- ²⁷³ M. Maneerattanaporn & W. D. Chey, s. Note 71
- ²⁷⁴ G. H. Song, s. Note 234
- ²⁷⁵ P. J. Thor et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58 Suppl 6: 97–103
- ²⁷⁶ E. Ferracioli-Oda, A. Qawasmi & M. H. Bloch. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; 8: e63773
- ²⁷⁷ D. A. Drossman et al. Further Validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 999–1007
- ²⁷⁸ L. Saha, S. Malhotra, S. Rana et al., s. Note 235